

granulosa
1948

EOSINOPHIEL GRANULOOM VAN HET SKELET

en het verband met de ziekte van Hand-Schüller-Christian en van Letterer-Siwe

H. N. HADDERS

**EOSINOPHIEL GRANULOOM
VAN HET SKELET**

en het verband met de ziekte van
Hand-Schüller-Christian en van Letterer-Siwe

EOSINOPHIEL GRANULOOM VAN HET SKELET

en het verband met de ziekte van Hand-Schüller-Christian en van Letterer-Siwe

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN DE
RECTOR MAGNIFICUS DR. P. J. ENK, HOOGLERAAR
IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJS-
BEGEERTE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN

OP WOENSDAG 6 OCTOBER 1948,

DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

HENDRIK NICOLAAS HADDERS

GEBOREN TE EMMEN (DRENTHE)

TE ASSEN BIJ

VAN GORCUM & COMP. N.V. (G. A. HAK & H. J. PRAKKE)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

*FILII, QUI VITA TAM BREVI EXCESSIT,
PIAE MEMORIAE.*

Na het voltooien van dit proefschrift betuig ik U, Hoogleraren en Docenten van de Medische Faculteit, mijn dank voor het van U genoten onderricht.

Hooggeleerde V o s, hooggeachte Promotor, het waren Uw colleges, waarmee Gij de belangstelling voor de pathologische anatomie bij mij zó aanwakkerde, dat dit specialisme later door mij zonder aarzeling gekozen werd. Daar Gij de laatste jaren van mijn opleiding mijn leermeester was, is het mij eerst recht duidelijk geworden, hoe uitgebreid Uw kennis en ervaring is, niet alleen van de pathologische anatomie, maar ook van zoveel andere gebieden der medische wetenschap. Hiernaast echter gaat Uw belangstelling naar talrijke niet-medische onderwerpen uit. Door dit laatste is een assistentsschap bij U wel bijzonder aantrekkelijk. Uw veelzijdig onderricht zal ik steeds op hoge prijs blijven stellen.

Hooggeleerde E e r l a n d, door Uw toedoen ben ik enige tijd in de algemene praktijk werkzaam geweest. Steeds meer besef ik het belang van Uw raad.

Geleerde S i s s i n g h, de manier, waarop Gij mij de algemene praktijk inleidde, dwingt nog steeds mijn bewondering af en maakt de tijd in 's-Gravendeel onvergetelijk.

Zeergeleerde B o t m a n, de omvang van Uw prosectoraat gaf mij de mogelijkheid veel ervaring op te doen. Voor Uw talloze aanwijzingen is mijn dank groot.

Zeergeleerde V a n D a m, de steun, welke Gij mij in het donkerste van de laatste oorlogswinter verleende, zal steeds in mijn herinnering blijven.

Zeergeleerde V a n R i j s s e l, groot is mijn waardering voor de vorm, welke Gij aan onze samenwerking hebt gegeven.

Het technische personeel van de laboratoria, waarop ik werkzaam was, ben ik zeer erkentelijk voor hun bijstand.

Allen, die mij op de een of andere wijze bij het bewerken van dit proefschrift behulpzaam waren, dank ik voor hun medewerking.

De wijze, waarop mijn ouders mijn opvoeding geleid hebben, vervult mij met warme dankbaarheid.

Ik beschouw het als een groot voorrecht lid te zijn geweest van het Groninger Studenten Corps „Vindicat atque Polit", waardoor zoveel hechte banden van vriendschap gelegd konden worden.

INHOUD.

Blz.

HOOFDSTUK I.

Overzicht van de in de litteratuur vermelde gevallen van eosinophiel granuloom van het skelet	11
---	----

HOOFDSTUK II.

Eigen gevallen van eosinophiel granuloom van het skelet	33
Samenvatting van hoofdstuk I en II	56

HOOFDSTUK III.

Eosinophiel granuloom van de huid	63
---	----

HOOFDSTUK IV.

Het verband tussen eosinophiel granuloom van het skelet en de ziekte van Hand-Schüller-Christian (lipoid granulomatose)	84
---	----

HOOFDSTUK V.

Het verband tussen eosinophiel granuloom, lipoid granulomatose en de ziekte van Letterer-Siwe	122
---	-----

HOOFDSTUK VI.

Slotbeschouwing	151
---------------------------	-----

SAMENVATTING	159
------------------------	-----

SUMMARY	162
-------------------	-----

LITTERATUUR	165
-----------------------	-----

AFBEELDINGEN

INLEIDING.

In het jaar 1940 stonden in the American Journal of Pathology twee mededelingen, waarvan de ene door Otani en Ehrlich en de andere door Lichtenstein en Jaffé geschreven was. Beide artikels handelden over hetzelfde onderwerp, namelijk een aandoening van het skelet, tot op dat tijdstip niet bekend, waaraan de naam gegeven was *solitair* of *eosinophiel granuloom*. Van deze aandoening werd verondersteld, dat het een goedaardig ziekteproces was, ondanks de verwoesting van beenweefsel en ondanks het histologisch beeld, dat in sommige gevallen op een neoplasma geleek. De afwijking zou niet zeldzaam zijn en vermoed werd, dat vroegere gevallen door onbekendheid met de aandoening niet als zodanig herkend waren.

Deze artikels trokken in het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen bijzondere aandacht. Want het histologisch beeld van de beschreven aandoening kwam tot in bijzonderheden overeen met dat van enkele, kort te voren uit het skelet verwijderde weefselstukjes van een te Groningen waargenomen patiëntje. De behandelende clinicus had geen aanwijzingen over de mogelijke aard van het ziekteproces kunnen geven, daar de geconstateerde verschijnselen niet tot een hem bekend ziektebeeld waren te herleiden. Ook het histologisch onderzoek had moeilijkheden opgeleverd, omdat ook dit vreemde en moeilijk te duiden afwijkingen te zien gaf.

Daar reeds korte tijd na het verschijnen van de eerste mededelingen over de ziekte bleek, dat, naast solitaire haarden, vaak multiple voorkwamen, bleek de naam solitair granuloom niet meer bruikbaar en werd „*eosinophiel granuloom*” de gangbare benaming. Hieronder wordt verstaan een solitaire of multiple, haardvormige aandoening van het skelet, welke op allerlei plaatsen kan voorkomen. Het histologisch beeld bestaat uit een grondpatroon van reticulaire cellen, waartussen een groot aantal eosinophile leucocyten is gelegen en verder veelkernige reuzencellen, macrophagen, necrose en bloedingshaardjes, terwijl lymphocyten en neutrophiele leucocyten in veel geringer mate voorkomen.

De veronderstelling der eerste beschrijvers, dat dit ziektebeeld niet

zeldzaam zou zijn, werd bevestigd door de vele publicaties, welke vooral in de Amerikaanse litteratuur na 1940 zijn verschenen.

Reeds spoedig werd verband gezocht tussen eosinophiel granuloom en de ziekte van *Hand-Schüller-Christian* en die van *Letterer-Siwe*. Hoewel verscheidene onderzoekers een dergelijk verband aannemen, blijkt toch ook uit recente publicaties, dat niet iedereen het met deze opvatting eens is.

De benaming eosinophiel granuloom werd reeds gebezigd vóór 1940. In de dermatologische litteratuur tussen de twee wereldoorlogen zijn sommige huidafwijkingen, vooral door Franse onderzoekers, met deze naam aangeduid, evenwel zonder dat hierbij ook skeletafwijkingen vermeld worden.

In het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen is in de laatste jaren nog enige malen weefsel van patiënten met eosinophiel granuloom van het skelet ter onderzoek gekomen. Daar het ziektebeeld nog niet algemeen bekend is en er nog allerlei onbeantwoorde vragen bestaan omtrent veelvuldigheid, aard en oorzaak van deze aandoening, leek het gewenst, een uitvoerig onderzoek in te stellen betreffende het materiaal van het Laboratorium en de gegevens uit de litteratuur.

Het doel van dit proefschrift is:

1. de verschillende verschijningsvormen van eosinophiel granuloom van het skelet na te gaan (hoofdstuk I en II);
2. de opvatting, dat eosinophiel granuloom van het skelet vroeger niet herkend zou zijn, te toetsen, door het archief van het Laboratorium te Groningen hierop na te zoeken (hoofdstuk II);
3. een poging te doen de vraag te beantwoorden of er verband bestaat tussen eosinophiel granuloom van het skelet en van de huid (hoofdstuk III);
4. een mening te vormen over het mogelijke verband tussen eosinophiel granuloom van het skelet en de ziekte van *Hand-Schüller-Christian* (hoofdstuk IV) en de ziekte van *Letterer-Siwe* (hoofdstuk V);
5. te overwegen, welke plaats in de pathologie aan eosinophiel granuloom moet worden toegewezen (hoofdstuk VI).

HOOFDSTUK I.

OVERZICHT VAN DE IN DE LITTERATUUR VERMELDE GEVALLEN VAN EOSINOPHIEL GRANULOOM VAN HET SKELET.

Het is de bedoeling om in dit overzicht enkele der eerste publicaties uitvoerig te vermelden, daar hierin de voornaamste klinische en histologische symptomen treffend naar voren worden gebracht. De overige gevallen zullen slechts kort besproken worden. Alleen bijzonderheden zal ik daarbij met nadruk uitvoerig vermelden en tevens, zo nodig, critiek oefenen.

Otani en Ehrlich beschreven in 1940 een afwijking van het skelet, welke hen reeds enkele jaren bezig hield. Clinisch en röntgenologisch maakte deze aandoening op hen de indruk van een primaire skelettumor. Morphologisch vonden zij een celrijk, granulomateus proces, dat voornamelijk uit histiocyten en eosinophiele leucocyten bestond. Uit het klinisch beloop bleek de benigniteit.

Van de zeven patiënten, die zij onderzochten, vermeldten zij er vier uitvoerig.

*1e patiënt*¹⁾. Een jongen van 11 jaar kreeg pijn rechts beneden vóór in de borst. Op de röntgenfoto, een maand later, werd een groot defect in de 5e rib gezien. Het verdere onderzoek, ook dat van het bloed, leverde geen bijzonderheden op. Onder de diagnose ribsarcoom werd de rib gereseceerd.

Na de operatie ontwikkelde zich rechts een pleura-exsudaat, mogelijk ten gevolge van een „pneumonitis”. Patiënt herstelde hiervan vlot en werd drie maanden na de operatie ontslagen.

Het operatiepraeparaat bestond uit een stuk rib van $8 \times 3 \times 3$ cm. Aan een der einden bevond zich een stuk been, aan het andere eind

¹⁾ Deze patiënt werd kort vermeld door Lichtenstein en Jaffé en vooral klinisch uitvoerig beschreven door Bass.

een stuk kraakbeen. Hiertussen was de rib spoelvormig gezwollen en deels met pleura parietalis, voor het overige met fascie, vet- en spierweefsel bedekt. Een lengtedoorsnede toonde een expansief groeiend „gezwel”, dat het merg bijna geheel vervangen had. De cortex was dun, het periost kon nog juist herkend worden. Het gezwollen weefsel had een grijswitte kleur met gele bijtint en een weke consistentie. Necrosehaarden ontbraken. Het omgevende intercostale weefsel scheen aangetast door hetzelfde proces. Er waren knobbeltjes tot twee maal de grootte van een gierstkorrel in de bedekkende pleura. Bij microscopisch onderzoek was de grens met het ribkraakbeen scherp; de overgang naar het beenweefsel bestond uit een granulatieweefsel, dat het beenweefsel van schors en merg had vernield, het periost had verdikt en zich tot in de op het periost liggende spieren uitstreckte. Aan de binnenzijde van het periost was een nieuwe laag callus gevormd. Via fibrosis van het aangrenzende beenmerg ging het granulatieweefsel in gewoon merg over.

De histologische componenten waren:

1. grote, bleke cellen. Deze cellen lagen overal en in grote getale niet alleen in het gezwollen gedeelte, maar ook er buiten, in grote, onscherp begrensde en in kleine, scherp begrensde haardjes. De cellen waren groot, polygonaal met veel bleek protoplasma, dat door uitlopers met de er naast gelegen cellen samenhing. De kern was groot en bleek, met een dunne en vaak gekreukelde kernmembraan. De chromatine lag in dunne draden. Mitoses waren niet zeldzaam. Soms deden de cellen zich voor als vrije, ronde elementen, nu en dan bloedpigment bevattend. Een enkele keer had het cytoplasma een schuimig beeld met wat lipoide, niet dubbelbrekende infiltratie. Deze cellen werden als histiocyten beschouwd.

2. leucocyten. Overwegend waren neutrophiele segmentkernige leucocyten en lymphocyten. Eosinophiele leucocyten werden ook aangetroffen, maar lang niet zoveel als in de andere gevallen, waar deze in grote getale voorkwamen. De leucocyten lagen overal, ook buiten de kapsel: nu eens verspreid, dan weer dicht opeen.

3. veelkernige reuzencellen. Deze kwamen in gering aantal voor en lagen alleen binnen de kapsel, gerangschikt in kleine groepjes. De vorm en grootte wisselden. Meestal waren er 4 tot 10 kernen, centraal gelegen. Ze leken over het algemeen op de osteoclastische reuzencellen, welke in grote getale langs de randen van de beenbalkjes lagen.

4. afbraakproducten. Er was een grote, necrotische haard naast het centrum van de zwelling. Verder lagen hier en daar

verspreid schuimcellen en cellen met bloedpigment. Ook bevonden zich te midden van het granulatieweefsel afgebrokkelde stukjes beenweefsel. De lamellaire structuur van deze beenstukjes wees er op, dat het prae-existent bot was.

5. tekenen van herstel. In de kapsel van de zwelling werd vrij veel callus gevormd. Door hiaten er in drong granulatieweefsel in het omgevende weefsel. De callus ging over in been. De grootste trabeculae lagen radiair. De celrijke gedeelten bevatten veel capillairen met opvallend duidelijke endotheelcellen, zoals zo vaak in granulatieweefsel.

Bacteriologisch onderzoek: Bacterie-kleuringen leverden niets op. De kweek van een proefexcisie, dadelijk na de operatie, bleef steriel.

2e patiënt. Een jongen van 7 jaar was, twee weken voor opneming, aan zijn rechter arm van de grond opgetild. Hierna had hij pijn in de rechter schouder en kon zijn arm niet meer bewegen. De röntgenfoto toonde, naast overwegende beendestructie van de fossa glenoidalis en van de laterale rand van het schouderblad, ook enkele productieve veranderingen. De diagnose werd gesteld op tuberculose of neoplasma.

Urine: geen bijzonderheden. Wassermann-reactie negatief. Bloed: phosphorus 5 mgr%; calcium 10,4 mgr%; phosphatase driemaal bepaald: 6, 4 en $3\frac{1}{2}$ Bodansky-eenheden. Mantoux driemaal negatief. Bij biopsie bleek het periost van de scapula wat opgelicht te zijn. Hieronder werd 2 cm³ weefsel met de curette uitgenomen.

Morphologisch waren er twee weefselsoorten: a) been bestaande uit cortex en fibreus vetmerg en b) een tamelijk grote en zeer celrijke massa zonder beenbalkjes, waarin vier celtypen te onderscheiden waren: 1. een groot aantal reuzencellen van het osteoclastische type; 2. zeer veel eosinophile leucocyten; 3. grote mononucleaire, bleke cellen, welke vrij lagen en een ronde vorm hadden of een reticulum vormden. Sommige van deze cellen waren groter en bevatten één tot drie kernen. Ze leken op macrophagen; 4. groepjes lymphocyten.

In uitstrijk en kweek werden geen bacteriën gevonden.

De röntgenfoto, 10 dagen na de biopsie, toonde goede beenvorming in de fossa glenoidalis en langs de laterale rand van de scapula. De wond genas snel. Patiënt werd genezen ontslagen. Er vormde zich veel been ter plaatse van de afwijking. Na drie jaar bleek patiënt volkomen gezond.

3e patiënt. Een meisje van 15 jaar bemerkte een eivormige zwelling boven een rib. Toen ze hiervoor enkele weken later geopereerd werd, bleek dit een „gezwel” van 3×5 cm te zijn. Het werd gedeeltelijk verwijderd. Histologisch was het een zeer celrijk weefsel, bestaande uit grote cellen met een grote, bleke, blazige, gedeukte kern en veel, bleek, onregelmatig begrensd protoplasma. Er waren vrij veel, maar overal typische mitoses. De cellen vormden een soort netwerk. In de mazen lagen, in grote getale, eosinophile leucocyten en enkele reuzencellen, met vier tot acht ronde kernen in veel cytoplasma. Er was geen beenweefsel. Een diagnose werd niet met zekerheid gesteld. De mogelijkheid van een Ewing-tumor werd overwogen, maar ook aan een granuloom werd gedacht. Wegens de celrijkdom en de mitoses werd patiënte bestraald. In 1940 was zij gezond en zonder recidief.

4e patiënt. Bij deze patiënt, 35 jaar oud, waarvan het geslacht niet vermeld is, werd in 1932 een rib verwijderd. Het operatiepraeparaat bestond uit een stuk rib van 8 cm lengte met in het midden een fractuur. Hier was het bot vernield door bleek, grijs weefsel, dat zeer celrijk was en dat bestond uit grote, polygonale cellen met bleke, ovale, soms ingedeukte kernen. Verder was er een groot aantal eosinophile leucocyten en lymphocyten. Het periost was opvallend dik. Aan de binnenkant was nieuw been gevormd. Reuzencellen ontbraken.

Van de drie overige patiënten werd gezegd, dat het klinisch en morphologisch beeld vrijwel geheel met dat van de beschreven patiënten overeenkwam.

Lichtenstein en Jaffé vermeldden enkele maanden later hun eerste ervaringen over, wat zij noemden, een bijzondere, nog niet scherp gedefinieerde skeletafwijking, waaraan zij de naam „eosinophiel granuloom van het skelet” wilden geven.

Een meisje van 4 jaar werd opgenomen wegens hinken en een pijnlijke zwelling boven in de linker heup. De pijn bestond toen drie weken. Op de röntgenfoto was een expansief groeiende, ontkalkte haard in het bovenste derde deel van het linker femur te zien. De cortex was hier dunner en scheen op één plaats doorbroken. Het periost toonde verschijnselen van beenaanmaak. Bloedonderzoek: leucocyten 9200, waarvan 4% eosinophielen. Verder werden in het bloed, voor zover onderzocht (eiwit, suiker, rest-stikstof en urinezuur) geen afwijkingen gevonden.

Er werd aan osteomyelitis, tuberculose en Ewing-tumor gedacht.

Bij operatie was het periost geïnjiceerd en de cortex dun. Het merg was vervangen door een week, geel weefsel, waarin een holte met 10 à 15 cm³ bloederig vocht. Het gele weefsel werd zorgvuldig met de curette verwijderd.

Histologisch was het weefsel celrijk en geïnfilteerd met grote nesten, zelfs hele velden eosinophile leucocyten, omgeven door ophopingen van tumorachtige cellen met een grote, bleke, ovale of niervormige kern, en bleek, tamelijk vaag begrensd protoplasma. Veel cellen hadden twee of meer kernen. Bovendien waren er nog wat grotere, veelkernige reuzencellen, welke niet geleken op megacaryocyten of osteoclasten. Deze reuzencellen ontstonden blijkbaar uit de cellen met de grote, bleke kern, welke, vooral met kleuring volgens Giesma, gefagocyteerde eosinophile leucocyten en erythrocyten en eosinophile en roodbruine korrels bevatten. Lichtenstein en Jaffé hielden deze cellen voor phagocyten. Verder waren er nog wat plasmacellen, kleine lymphocyten en neutrophiele segmentkernige leucocyten. De vascularisering was matig. Het bindweefsel was ijl. In de beenstukjes, welke verwijderd werden, bevond zich het beschreven weefsel in de intertrabeculaire ruimten. De cortex was poreus, maar geenszins necrotisch.

Uitstrijk, kweek en cavia-enting van het weefsel leverden geen bacteriën op. Een sternumpunctaat, twee weken na de operatie, toonde aan, dat 15% van de beenmergcellen eosinophile myelocyten en jonge eosinophile granulocyten waren. Patiënte genas vlot en werd nabestraald. Op achtereenvolgende röntgenfoto's was progressieve vulling van de gecuretteerde holte te zien.

Kort werd door Lichtenstein en Jaffé verder vermeld een geval met een dergelijk röntgenologisch en histologisch beeld bij een man van 21 jaar met de afwijking in het os frontale, welke doorbrak naar de dura. De therapie bestond in resectie van het bot en daarna bestraling. Na ruim 6 jaar bleek deze patiënt volkomen gezond te zijn.

In consult zag Jaffé nog een jongen van 11 jaar met een gezwel in een rib. Deze patiënt is uitvoerig beschreven door Otani en Ehrlich en door Bass.

Farber sprak in 1941 op de 41e jaarvergadering van de Amerikaanse vereniging van pathologen en bacteriologen over het eosinophil

granuloom van het skelet. In een vergadering, het zelfde jaar, van de Boston Orthopedic Club vermeldde hij de ervaringen, welke hij met zijn medewerkers Green en Mc Dermott in de loop der laatste jaren over deze aandoening had opgedaan. Deze verenigingsverslagen zijn slechts kort. De discussie na de jaarvergadering was belangrijk wegens het verband, dat Farber zocht tussen eosinophiel granuloom en de ziekte van Hand-Schüller-Christian en van Letterer-Siwe. Later zal ik hierop terugkomen.

Het volgende jaar verscheen een uitvoerig artikel van Green en Farber. Hierin vermeldten zij, dat zij sinds 1930 dertien patiënten met eosinophiel granuloom van het skelet hadden behandeld. Tien van deze patiënten werden uitvoerig onderzocht en hiervan werden vijf beschreven.

1e patiënt. Een jongen van 2 jaar had een dubieuze zwelling met crepiteren en wat drukpijn in het bovineind van de rechter fibula, nadat hij twee weken gehinkt had wegens pijn in het been. Op de röntgenfoto was in het proximale deel van de fibula een opheldering te zien en een breuk van de geërodeerde cortex. In het bloed werden, behalve een leucocytose van 17.000, geen afwijkingen gevonden. Urine: geen bijzonderheden. Operatief werd bruin-grijs weefsel verwijderd. Morphologisch bestond dit uit granulatiweefsel met veel eosinophiele leucocyten, grotendeels myelocyten. Er waren talrijke grote, mononucleaire phagocyten, deels met granula of vacuolen in het protoplasma. Ook was er fibreus weefsel. Verder waren er plasmacellen en enkele haardjes segmentkernige leucocyten.

De kweek bleef steriel. De wond genas per primam.

Enkele maanden later kreeg dit patiëntje pijn in de rechter bovenarm. Op de röntgenfoto was een haar te zien in de diaphyse van de humerus, op enige afstand van de proximale epiphyse. Het beeld van deze haar was als in de fibula. Terwijl de haar in de rechter fibula goed genas, waren talrijke nieuwe haarden ontstaan in schedel, ribben, humeri, pelvis en femora. Hiervan gaf alleen de haar in de rechter humerus klachten. De jongen leek verder geheel gezond. In het bloed was als enige afwijking een te hoog leucocytenaantal van 15.000 tot 18.000. Uit een ribhaar werd een proefexcisie genomen.

Bij het histologisch onderzoek daarvan dacht men aanvankelijk aan een tumor. Het weefsel was opgebouwd uit grote, tumorachtige cellen met een fijn gegranuleerd protoplasma, waarin vaak vacuolen lagen. De kern was rond tot niervormig. Eosinophiele myelocyten en

leucocyten waren er verder in grote getale. Het skelet werd bestraald. Binnen twee maanden trad een aanmerkelijke verbetering in. Nog een maand later bleken er echter weer nieuwe haarden in de schedel te zijn. Dit wees erop, dat de haarden snel konden ontstaan. Een jaar na het ontstaan van de eerste haard, kwamen er evenwel geen nieuwe haarden meer bij.

Het patiëntje werd geregeld gecontroleerd. Na acht jaar was er van de haarden niets meer terug te vinden, alleen de inelkaar gezakte 9e thoracale wervel had zich niet hersteld. Klachten hiervan werden niet vermeld.

2e patiënt. Een jongen van $4\frac{1}{2}$ jaar had gedurende 5 weken mank gelopen en over pijn in de rechter heup geklaagd, toen een lichte défense musculaire van de heup en een geringe pijnlijkheid rechts in het bekken gevonden werden. Op de röntgenfoto was een grote opheldering te zien in het rechter ilium, waar dit grenst aan het acetabulum.

Behalve 10.700 leucocyten werden in het bloed noch elders afwijkingen gevonden. Bij operatie bestond de haard uit donker rood-grijs, gelatineus weefsel, dat zonder moeite met de curette werd verwijderd.

Het histologisch beeld was als bij de eerste patiënt.

Het kind werd nabestraald (1500 r.e.). Een röntgenfoto na enkele maanden genomen, toonde genezing van het beendefect. Vier maanden na de operatie liep de jongen normaal. Na $2\frac{1}{2}$ jaar was van de afwijking niets meer terug te vinden.

3e patiënt. Een jongen van $4\frac{1}{2}$ jaar werd opgenomen wegens pijn, gedurende vier maanden, in rug en linker arm. Er was een lichte kyphose van de bovenste lumbale wervels. De spieren van de rechter arm waren atrophisch, maar niet pijnlijk. Röntgenologisch werden destructieve processen gevonden in de volgende botten: rechter ilium (een grote en een kleine haard), tweede en derde lumbale wervel, rechter humerus, rechter scapula en schedel. Een uitvoerig onderzoek van het bloed leverde niets op, behalve 11.300 leucocyten, met $31\frac{1}{2}\%$ eosinofielen. Operatief werd het pathologische weefsel uit de grootste haard in het ilium en uit de haard in de humerus verwijderd. De kweek van dit weefsel was negatief.

Histologisch bestond het weefsel uit een genezen en genezend granulomateus proces met kleine haardjes lipophagen en andere grote, mononucleaire infiltraatcellen. Enkele der bothaarden werden

bestraald. Deze genazen vlot, evenals de niet bestraalde, maar wel gecuretteerde haarde in het ilium. De onbehandelde wervelkolom toonde na een half jaar uitbreiding der bestaande haarden en het ontstaan van nieuwe. De 11e thoracale wervel was bijna geheel ingezakt. Het kind ging in een gipsbed. Alle haarden werden nu bestraald. Hierna volgde snelle genezing. Bijna twee jaar later was patiënt klinisch gezond. De wervels waren, zij het gedeformeerd, genezen en gaven geen aanleiding tot klachten.

4e patiënt. Bij een jongen van 7 jaar werd tijdens een röntgenologisch onderzoek van de thorax — hij had sinds de kleuterleeftijd last van asthma — toevallig een cysteachtige, ovale haarde in de rechter humerus ontdekt. Patiënt had nooit geklaagd over zijn rechter arm. De rest van het skelet was gaaf. In urine, noch bloed waren afwijkingen, behalve éénmaal 8% eosinophielen tijdens een asthma-aanval. Bij de operatie bevond zich in de haarde geel, kazig weefsel, dat zorgvuldig werd gecuretteerd. Het histologisch beeld hiervan was gelijk aan dat van de andere gevallen, behalve dat er meer schuimcellen waren en dat de eosinophile leucocyten niet op de voorgrond traden. De kweek van het weefsel bleef steriel.

Aanvankelijk werd het botdefect kleiner, maar later nam het in omvang toe. Daarom werd na $1\frac{1}{2}$ jaar voor de tweede maal geopereerd. Het microscopisch onderzoek toonde vervanging van het granulatieweefsel door fibreus weefsel aan. Na de operatie oblitereerde de haarde geleidelijk. Het beendefect was $3\frac{1}{2}$ jaar na deze tweede operatie genezen. Patiënt was toen gezond, behalve een enkele aanval van asthma.

5e patiënt. Een jongen van $10\frac{1}{2}$ jaar werd opgenomen met een ruim 3 weken bestaand, week, pruimgroot „gezwel” rechts op het voorhoofd. Het lichamelijk onderzoek en dat van bloed en urine leverden geen bijzonderheden op. De röntgenfoto van de schedel toonde twee haarden aan, rechts in het os frontale, met een middellijn van 4 cm en van $1\frac{1}{2}$ cm. De rest van het skelet was gaaf. Operatief werd een gedeelte van het „gezwel” verwijderd. Evenals in de vorige gevallen bestond dit morphologisch uit een granulomateus proces met talrijke lipophagen en in het oog lopende haardjes eosinophile leucocyten.

Patiënt werd bestraald. De haarde genas behoorlijk. Na $8\frac{1}{2}$ jaar was geen rest meer te vinden en bleek patiënt gezond te zijn.

Verder onderzocht F a r b e r c.s. nauwkeurig nog vijf andere patiënten. Zij gaven hiervan alleen op de leeftijden, het geslacht en het

aantal haarden, dat bij één patiënt zelfs 25 bedroeg. Bij vier patiënten werd slechts één skelethaard gevonden. De vijf niet nader vermelde gevallen waren in principe gelijk aan die, welke uitvoerig beschreven waren, uitgezonderd het geval van één kind. Dit patiëntje, een jongen van 2 jaar en 4 maanden, was bij opneming reeds 7 maanden ziek. Er waren multiple haarden in het skelet. Het histologisch beeld van één der haarden was, zoals bij de andere gevallen, beschreven. De röntgentherapie sloeg niet zo goed aan. Toch genazen de behandelde haarden tenslotte, maar elders ontstonden weer nieuwe. Na een vrij intensieve bestraling ontstond een zware anaemie met leucopenie. Na bloedtransfusies werd het kind in schijnbaar goede toestand ontslagen. Het stierf echter thuis, drie maanden later. Bijzonderheden konden niet verkregen worden.

Aan de hand van hun bevindingen meenden deze onderzoekers, dat er drie stadia van eosinofiel granuloom zijn. Eerst is er het jonge stadium met veel eosinofiele leucocyten en reticulumcellen. Dan komt het wat oudere stadium zonder eosinofielen maar met grote mononucleaire cellen, waarin grote vacuolen. In het derde stadium is alles bindweefsel geworden. Dit bindweefsel wordt tenslotte vervangen door beenweefsel.

De overige gevallen uit de litteratuur zullen vermeld worden in de volgorde van publicatie. Als het histologisch beeld onbesproken blijft, houdt dit in, dat er uit de beschrijving met voldoende zekerheid op te maken was, dat de aandoening tot eosinofiel granuloom van het skelet behoorde.

H a t c h e r (1940). Drie kinderen, waarvan de leeftijd en het geslacht niet vermeld werden, hadden ieder één haard, of in de schedel of in een lang bot. Periostaal werd nieuw been gevormd. Vóór de operatie werden osteomyelitis en sarcoom overwogen. Het verwijderde weefsel bleek steriel te zijn, ook na inoculatie bij dieren.

M a l l o r y (1940). Een man van 24 jaar had een spoelvormige zwelling van de 10e rib links, welke soms zeer pijnlijk was. De erboven gelegen huid voelde warm aan. Bloed: leucocyten 10.200, met 6% eosinofielen. Histologisch was er veel fibrose.

B a s s (1941). Een asthmatische jongen van 4 jaar had een defect van 2×3 cm in de schedelkap onder een pijnlijke zwelling. Bloed: leucocyten 17.000, met 11,5% eosinofielen. Histologisch

lagen in de omgeving der necrosehaardjes reticulumcellen en reuzencellen met isotrope vetdruppeltjes.

De tweede patiënt werd reeds door Otani en Ehrlich beschreven.

Mallory (1942). Bij een meisje van 17 jaar ontstond na een voorbijgaande facialisverlamming een defect in de schedelkap. Histologisch bleek het defect gevuld met een granulomateus weefsel zonder eosinophile leucocyten. Daar hij meent, dat de ziekte van Hand-Schüller-Christian en eosinofiel granuloom eenzelfde aandoening zijn, rekent hij dit geval ondanks het ontbreken van de eosinophile leucocyten, toch bij eosinofiel granuloom van het skelet. Daar Mallory geen argumenten voor de juistheid van zijn opvatting vermeldt, vind ik het ontbreken der eosinophile leucocyten voldoende reden om de aandoening géén *eosinofiel* granuloom te noemen. Behalve deze patiënte en die, welke hij in 1940 beschreef, zag Mallory nog drie patiënten met eosinofiel granuloom. Hierover verstrekke hij geen nadere gegevens, zodat ook geen beoordeling mogelijk is.

Gross en Jacox (1942). Een meisje van 15 jaar had een 2½ cm groot defect in de benige schedel. Na verwijderen van het weefsel in dit defect volgde bestraling. Het defect genas in 16 maanden.

Ahlström en Welin (1943). Bij een jongen van 1½ jaar ontstond een zwelling in het mastoid, welke na een proefexcisie aanvankelijk voor een Ewing-saroom met een afwijkend histologisch beeld werd gehouden. Na het bestralen van het mastoid ontstonden haarden elders in het skelet: één in het schouderblad en in twee ribben, verscheidene in het bekken, één in een wervel en in het femur. De rechter nier bleek te groot. Alle afwijkingen gingen door bestralen terug. Op 11-jarige leeftijd bleek de jongen gezond te zijn. In de proefexcisie uit het mastoid waren veel histiocyttaire cellen in deling.

Kernwein en Queen (1943). Een man van 20 jaar kreeg steeds heviger pijn in zijn linker lies. Hij viel 22 pond af. Na verwijderen van weefsel gelegen in een defect in het linker femur was de pijn direkt verdwenen. Histologisch was er vrij veel fibrose.

Horwitz (1943). Een jongen van 12 jaar had een haard in het merg van de tibia. De bedekkende corticalis was aan de binnenzijde aangevreten en subperiostaal verdikt.

C. H e n s c h e n (1943). Onder de diagnose eosinofiel granuloom beschreef hij bij een man van 24 jaar een pijnlijke zwelling van de weke delen boven een kaakhoek. Later werd ook het bot aangetast. In het uit het bot verwijderde granulatieweefsel werden veel eosinofiele leucocyten gevonden. In de beschrijving werd nergens melding gemaakt van reticulaire cellen. Daar ook de afbeelding niet met het beeld van eosinofiel granuloom overeenkomt, meen ik, dat op dit geval niet deze diagnose gesteld kan worden.

T h o m a (1943). Bij een jongen van 8 jaar waren de laatste twee jaren de tanden van de onderkaak los gaan zitten en deels uitgevallen. De gingiva ulcereerde. In de gezwollen kaak waren röntgenologisch talrijke defecten om de tandwortels te zien. Hierin bevond zich granulatieweefsel, waarop onder anderen door S. F a r b e r de diagnose eosinofiel granuloom werd gesteld. In de schedelkap werden nog twee kleine defecten gevonden. Opvallend was de polydipsie en polyurie van ongeveer 6 L. per dag, welke zeer goed met pituitrine te bestrijden was. Na bestraling van de kaak verdwenen de defecten. Eén der haarden in de schedelkap werd echter groter. T h o m a houdt eosinofiel granuloom voor een uiting van de ziekte van H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n.

B e c k (1943). Een man van 28 jaar kreeg in de tijd van twee weken een gezwel op het voorhoofd. Hieronder was een defect in de schedelkap, waarin een vingertop paste. Bij histologisch onderzoek werden kristallen, onder anderen van C h a r c o t - L e y d e n gevonden.

Zijn tweede patiënt was een vrouw van 24 jaar met een kersgroot defect in de schedelkap.

Beide patiënten genazen na excisie van de haard. Met enige reserve houdt B e c k de aandoening voor een goedaardige tumor uitgaande van de beenmergelementen.

B a i l e y e n F r e i s (1944). Een soldaat van 21 jaar klaagde over aanvallen van duizeligheid en pijn tussen de schouderbladen. Enkele weken voor het begin van zijn klachten had hij een voorbijgaande verlamming van zijn linker gezichtshelft gehad. In de onderkaak ontbraken talrijke tanden. Bij röntgenonderzoek werden twee cystische haarden in de mandibula gevonden. In vier ribben en enkele wervels bevonden zich dergelijke haarden. Het linker mastoid bleek sclerotisch te zijn, maar vlak er achter was een opheldering te zien.

Versiani, Figueiró en Junqueira (1944). Een vrouw van 50 jaar kreeg een spontane fractuur van het linker femur, dwars door een spoelvormige zwelling met centrale opheldering. Hierin bevond zich weefsel, dat histologisch deels typisch voor eosinofiel granuloom was, deels echter ook kenmerkend voor de ziekte van Hand-Schüller-Christian. Er was polyurie van ongeveer 6 L. per dag. Met hypophysepraeparaten werd een normale diurese verkregen. Behalve in het linker femur werden nergens elders in het skelet, ook niet in de schedel, afwijkingen gevonden. Deze onderzoekers houden eosinofiel granuloom voor een jong stadium van een ziekte, waarvan het syndroom van Hand-Schüller-Christian een ouder stadium is.

Engelbreth-Holm, Teilum en Erna Christensen (1944). Zij vermeldden een reeks van 5 patiënten.

De eerste patiënt was een meisje van 9 jaar met een solitaire haard in het os frontale.

De tweede patiënt was een meisje van 8 jaar met een haard in het os pubis, welke verdween na röntgenbestraling. Later ontstond er een haard in de rechter humerus. De bloedbezinking was 25 mm na 1 uur.

De derde patiënt was een meisje van 3 jaar met een haard in het dak van de orbita, waardoor het oog naar beneden en naar mediaan verplaatst was. Bovendien lagen in de omgeving van deze haard, in het os frontale en verder in het os ilium een aantal ophelderingen.

Bij de eerste drie patiënten was het histologisch beeld steeds kenmerkend voor eosinofiel granuloom.

De vierde patiënt was een jongen van 3 jaar, die kort na acute otitis media een knobbel kreeg op het hoofd boven een schedeldefect. Verder waren er haarden in de mandibula en in beide claviculae. De bezinking van het bloed was 23 mm na 1 uur. Later ontstond een haard in het os occipitale. Alle haardjes werden kleiner na röntgenbestraling. Histologisch werd één xanthomateus plekje met schuimcellen gevonden, elders was het beeld overal dat van eosinofiel granuloom.

De laatste patiënt was een jongen van 2 jaar, die een haard in de schedelkap kreeg. In de longen waren kleine vlekjes te zien. Het haemoglobine-gehalte van het bloed was 69%. Het aantal leucocyten bedroeg 14.700, met 46% atypische monocytoïde cellen. In het beenmerg-punctaat werden 30% van deze atypische cellen gevonden. Na röntgenbestraling verdween de beenhaard en werd het bloed weer

normaal. Later ontstonden talrijke skelethaarden eerst één in de mandibula, vervolgens verscheidene in de schedel, de schouderbladen, het bekken, de ribben en een femur en bovendien een haard in de huid van de neus. Ook was er nu diabetes insipidus en stond de lengtegroei stil. Toen het kind 5 jaar was, waren de haarden in het skelet na röntgenbestraling verdwenen. Het histologisch beeld van proefexcisies uit de skelethaarden was dat van eosinofiel granuloom. Xanthoomcellen werden bij deze patiënt niet gevonden.

Met deze korte reeks willen deze onderzoekers aangeven, dat er overgangen zijn niet alleen klinisch, maar ook morphologisch van eosinofiel granuloom naar de ziekte van Hand-Schüller-Christian.

Campbell en Alexander (1944). Een soldaat van 27 jaar had een pijnlijk defect, ter grootte van 2 cm, in het os frontale.

Osborne, Freis en Levin (1944). Een soldaat van 21 jaar had eerst een facialis verlamming, welke na twee weken bestaan te hebben, geheel verdween. Daarna kreeg hij in toenemende mate last van duizeligheid, misselijkheid, oorsuizen en doofheid van het linker oor. Ook had hij pijn in de borst. Bij röntgenonderzoek werden haarden gevonden in het linker os temporale, de mandibula, verscheidene wervels en ribben en één in een femur. De haard in het os temporale zou de neurologische afwijkingen verklaren.

Jaffé en Lichtenstein (1944). Zij hadden in 1944 een reeks van 10 patiënten onderzocht. Eén daarvan vermeldde zij uitvoerig. Een meisje van 8 jaar ging hinken wegens een haard in de hals van een der femora. Haarden in enkele ribben, in een wervel en in het andere femur gaven geen klachten. Wel kreeg zij last van een haard in de 7e halswervel. Enkele haarden werden gecuretteerd. De daardoor veroorzaakte holte werd opgevuld met beenweefsel, maar ook de niet behandelde haarden ossificeerden. Toen twee van de niet behandelde ribhaarden na bijna één jaar genezen leken, werd toestemming van de ouders verkregen om die ribben te reseceren en microscopisch te onderzoeken. Histologisch werd normaal merg gevonden, waarin alleen te veel leucocyten, vooral eosinofiele, lagen. Er was één klein plekje met histiocyten, waarin bloedpigment en fragmenten van erythrocyten. Op grond van deze bevindingen betwijfelen Jaffé en Lichtenstein de opvatting van Green, Farber en McDermott over ontwikkeling en genezing van

eosinofiel granuloom (zie blz. 19). Jaffé en Lichtenstein menen, dat ook met resorptie van het granulomateuze weefsel rekening gehouden moet worden.

Schairer (1944). In 1938 had hij onder de titel „osteomyelitis met eosinofiele reactie” een jongen van 9 en een van 10 jaar vermeld, beide met een haard in de schedel. In 1944 voegde hij er twee gevallen aan toe, nu onder de titel „eosinofiel granuloom van het skelet”. Het waren een meisje van 13 jaar en een van 4 jaar, ook beide met een schedelhaard.

Greenberg en Schein (1945). Een jongen van 15 jaar had een pijnlijke zwelling van het linker sleutelbeen met een fractuur in de opgeblazen, geërodeerde schors. Periostaal was nieuw beenweefsel gevormd.

Hun tweede patiënt was een jongen van $2\frac{1}{2}$ jaar, die mank liep wegens een zeer pijnlijke zwelling van het scheenbeen. De cortex was ter plaatse wel aangevreten, maar niet opgeblazen. Ook hier werd periostaal been gevormd. De kweek, aëroob en anaëroob, van het operatief verwijderde weefsel was negatief. Na een jaar was de holte vrijwel verdwenen. Tenslotte vermeldden zij nog een mondelinge mededeling van Otani, die een man, ouder dan 50 jaar, met eosinofiel granuloom van het skelet zag.

Salman en Darlington (1945). Bij een vrouw van 28 jaar, waarop klinisch en röntgenologisch de diagnose ziekte van Hand-Schüller-Christian was gesteld, gingen tanden loszitten wegens een defect in de mandibula. Het defect bevatte een voor eosinofiel granuloom kenmerkend weefsel. Na een jaar was het defect gedeeltelijk genezen.

Raaf (1945). Een zuigeling, een jongen van 6 maanden, kreeg een defect in het os frontale met een middellijn van $2\frac{1}{2}$ cm. Enkele maanden na het chirurgisch verwijderen van deze haard kreeg het kind lichte temperatuursverhoging. Even later ontstond een zwelling in de rechter fibula. Ruim één jaar na de curettage was de fibula geheel hersteld. Het schedeldefect was even groot gebleven.

Michael en Norcross (1945). Hun eerste patiënt was een man van 25 jaar, die een matig pijnlijke zwelling in de temporaalstreek kreeg. Nadat eerst zowel de pijn, als de zwelling teruggegaan

waren, kreeg hij plotseling zulk een pijn, dat hij onmiddellijk medische hulp inriep. Een onder de zwelling gelegen defect in de schedelkap was gevuld met week, geelgrijs weefsel.

De tweede patiënt was een marinier van 21 jaar, die tijdens een invasie opeens een doof gevoel in de benen kreeg, terwijl de kracht zeer sterk verminderd was. Uitgaande van de 9e thoracale wervel vulde een massa granulatieweefsel het wervelkanaal op tot de 11e thoracale wervel. Histologisch werden wat druppeltjes neutraal vet in het granulatieweefsel gevonden. Patiënt werd nabestraald. De wervel herstelde. Alle symptomen verdwenen.

Solomon en Schwartz (1945). Een jongen van 17 jaar had een zeer pijnlijke zwelling van zijn linker bovenbeen. Hij was 8 KG. afgevallen en had een lichte temperatuursverhoging. Er was periostale beenvorming. Direct na proefexcisie was de pijn weg en verdwenen de andere verschijnselen.

Skorpil (1945). Eén patiënt werd uitvoerig beschreven, de overige kort.

De eerste patiënt was een jongen van 18 jaar met een haard in de schedelkap. Histologisch waren er Charcot-Leydensse kristallen in de histiocyten en in de reuzencellen.

De tweede patiënt was een jongen van $3\frac{3}{4}$ jaar met haarden in schedel, mandibula en femur. De gingiva ulcereerde. In het bloed waren 9 tot 13% eosinophiele leucocyten.

De derde patiënt was een jongen van $5\frac{1}{2}$ jaar met één haard in het os frontale.

De vierde patiënt was een man van 19 jaar met een defect in de mandibula, waardoor enkele tanden gingen loszitten.

Als vijfde patiënt besprak hij, na revisie van de coupes, een in 1928 door Fingerland en Sikl beschreven patiënt. Toen was op de 36-jarige man de diagnose „gummeuze trychomycose” gesteld. Skorpil meent, dat deze diagnose het gevolg van een foutieve kweekproef is geweest. In mandibula en schedel vond hij het voor eosinofiel granuloom kenmerkende weefsel. Ook waren er Charcot-Leydensse kristallen. In hypophyse, tubercinereum en lever werd eveneens eosinofiel granulomateus weefsel gevonden.

Een zeker verband tussen eosinofiel granuloom van het skelet en de ziekte van Hand-Schüller-Christian neemt Skorpil wel aan, maar hij wil de twee ziektebeelden echter niet als uiting van één ziekte beschouwen.

Ellen Wellensiek (1946). Bij een kleuter ontstond, toen hij 1½ jaar oud was, een zwelling van het schedeldak. De gingivae werden pijnlijk. Langzamerhand ontwikkelden zich méér haarden, zodat er op vierjarige leeftijd verschillende skelethaarden waren in schedel, bekken en pijpbeenderen. Door haarden in de mandibula zaten enkele tanden los. De gingivae waren zeer pijnlijk. Het rechter oog pulde licht uit.

Dundon, Williams en Laipply (1946). Door hen werden vijf patiënten beschreven met wat zij noemden „eosinophilic granuloma of bone”.

De eerste patiënt, een vrouw van 36 jaar, was tengevolge van een hartlijden gestorven. In het os sphenoidale werd, als toevallige vondst bij de obductie, een onregelmatige, weke, oranje-gele haard gevonden. Histologisch bestond deze haard uit mononucleaire cellen met een kleine kern. Eosinophile leucocyten ontbraken.

Ook bij hun tweede patiënt, een man van 58 jaar, die tengevolge van de ziekte van K a h l e r stierf, werd in een humerus een dergelijke haard aangetroffen. De haarden van deze twee patiënten houden schrijvers kenmerkend voor het tweede stadium van eosinophiel granuloom. Wat zij hier precies mee bedoelen, is niet uit hun artikel op te maken. Ik houd de haarden niet voor eosinophiel granuloom. Mogelijk zijn het monosymptomatische gevallen van de ziekte van H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n.

De derde patiënt was een vrouw van 17 jaar, waarbij een „tumor” achter het sternum ontstond. Verscheidene keren werd het borstbeen bestraald, maar steeds kwam er recidief, met verschijnselen van algemene malaise. Het histologisch beeld wordt door de schrijvers voor eosinophiel granuloom gehouden. Omdat ook een aantal lymphklieren sterk gezwollen en de algemene toestand slecht was, meen ik, dat de diagnose maligne granuloom beter op zijn plaats is, al is dit niet met zekerheid uit de beschrijving op te maken.

De vierde en de vijfde patiënt zijn, naar mijn mening, de enige met eosinophiel granuloom van het skelet. Het waren een vrouw van 37 jaar met een pijnlijke haard in het femur en een jongen van 4 jaar met een haard in het bekken. Bij de vrouw was de haard door licht sclerotisch beenweefsel omgeven. De jongen had voor de operatie, vooral 's nachts, pijn en koorts tot 40° C. Na operatie genazen beiden snel.

Hamilton, Barner, Kennedy en Mc Cort (1946). Door hen werden 9 mannelijke patiënten, allen in militaire dienst,

beschreven. In elk dezer gevallen werd histologisch onderzoek verricht. Een beschrijving van het weefsel werd echter niet gegeven. Zij volstaan met: het weefsel had een beeld, kenmerkend voor eosinophiel granuloom van het skelet. Al ontbreekt dus bij de beoordeling een belangrijk gegeven, toch meen ik, dat, de klinische en röntgenologische gegevens in aanmerking genomen, in alle gevallen de diagnose eosinophiel granuloom te aanvaarden is.

De eerste patiënt was een man van 21 jaar met een pijnlijke, fluctuerende zwelling op het voorhoofd, boven een defect in het os frontale.

De tweede patiënt was een man van 24 jaar met last van trillen en een doof gevoel in de rechter hand. Tweemaal was hij bewusteloos geweest. Links parietaal had hij een defect in de schedelkap, waarin week, brokkelig weefsel lag, dat in de dura groeide.

De derde patiënt, een man van 27 jaar, kreeg na een trauma een zwelling in de occipito-parietale streek. Hij ging klagen over hoofdpijn, wazig zien, vooral links, duizeligheid en oorsuizen. De chirurg vond in het schedeldefect granulatieweefsel met botsequesters. Het post-operatief beloop werd niet vermeld.

De vierde patiënt, 19 jaar oud, kreeg last van hoofdpijn, dubbelzien en duizeligheid. De klachten werden toegeschreven aan een druk-pijnlijke haar in het rechter os parietale.

De vijfde patiënt, een man van 26 jaar, had een groot defect in het os frontale. Dit defect scheen uit een aantal kleine defecten te zijn ontstaan. In het linker femur en de rechter humerus bevond zich een kleine haar, zonder symptomen.

De zesde patiënt was 32 jaar oud. Eerst werd een cysteachtige haar in de mandibula gevonden. Een half jaar later ontstonden pijnlijke haarden in het os occipitale, de rechter scapula en het bekken. Na röntgenbestraling gingen enkele haarden terug.

De zevende patiënt was 19 jaar oud. Hij klaagde sinds vier maanden over pijn in het rechter bovenbeen. In die tijd viel hij 30 pond af. In het rechter femur bevond zich een opheldering. De bloedbezinking was 38 mm na 1 uur. Na bestraling verdween de pijn, maar werd de haar toch groter.

De achtste patiënt was een man van 27 jaar. Hij had een pijnlijke zwelling van de rechter elleboog tengevolge van een distaal in de humerus gelegen haar.

De negende patiënt was een man van 21 jaar, bij wie door een cyste in de mandibula enkele tanden los gingen zitten. Wegens pijn in beide heupen werd het skelet onderzocht. Er werden osteolytische

haarden gevonden in beide radii. De haarden hadden gladde randen met een dun laagje sclerotisch bot. In de femora waren zóveel haarden, dat het beeld op dat van *ostitis fibrosa cystica* leek. Slechts enkele van al deze haarden gaven klachten. Tijdens de bestraling verdwenen de heupklachten, maar in de tibiae ontstonden nieuwe haarden. De bloedbezinking was iets verhoogd.

Riley (1946). Bij een soldaat van 25 jaar werd in de 2e rib rechts een opheldering gevonden. De cortex was niet opgeblazen, maar wel van binnen uit aangetast. Bovendien waren er twee kleine, incomplete fractures in de cortex. Op het röntgenbeeld werd de diagnose eosinofiel granuloom gesteld. Na resectie van de haard kon dit histologisch bevestigd worden.

Mercer (1946). Een meisje van 19 maanden kreeg een haard in het os parietale rechts. Toen zij $2\frac{1}{2}$ jaar oud was, kreeg ze acute mastoiditis. Het granulatieweefsel in het mastoid had het beeld van eosinofiel granuloom. De parietale haard was twee jaar later wat kleiner geworden.

Wheeler (1946). Een man van 34 jaar kreeg een pijnlijke exophthalmus door een haard in het dak van de orbita. De haard werd operatief behandeld.

Weinstein, Francis en Sprofskin (1947). Een man van 31 jaar met pijn in het hoofd en in de rug, bleek twee haarden in de schedel te hebben, verder één haard in de derde lumbale wervel en twee in het bekken. Er was een lichte leucocytose met 5% eosinophielen. In de bovenste velden van de longen werd een fijne, knobbelige infiltratie gezien. Het histologisch beeld van een der schedelhaarden was dat van eosinofiel granuloom. De longafwijkingen werden opgevat als een viscerale localisatie ervan, hoewel een histologische bevestiging van deze mening niet mogelijk was. Daarom werden zowel de longen als de skelethaarden bestraald. Alle afwijkingen gingen hierna terug.

Shafiroff en Scheman (1947). Bij een man van 31 jaar werd in de 6e rib rechts een haard met een spontane fractuur gevonden. Toen de ribhaard gereseceerd werd, bleek de fractuur weer genezen te zijn.

N u b o e r (1947). Een vrouw van 50 jaar klaagde over steeds heviger pijn links in de nek. Diep in de fossa supraclavicularis werd een weerstand gevoeld. Op de röntgenfoto was in de eerste rib een haard te zien, welke aan de binnenkant de cortex aantastte. Dwars door de haard liep een fractuurlijn. Wegens de mogelijkheid van een maligne aandoening werd de rib gereseceerd. Op klinische gronden meent N u b o e r het verband tussen eosinophiel granuloom en de ziekte van H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n te moeten verwerpen.

L e g e r, D u c r o q u e t, G a u t h i e r - V i l l a r s e n T c h e - k o f f (1947). Een jongen van 2 jaar had een haard in het linker femur, waardoor hij kreupel ging lopen. Na curettage van de haard werd een spang van de tibia in de holte geplaatst. Aanvankelijk vulde de holte zich op, maar na een paar jaar kwamen de klachten terug. In het bot was een spontane fractuur ontstaan, dwars door de holte. Na röntgenbestraling verdwenen de klachten. Enkele maanden later was de fractuur genezen.

De artikels van S c h a j o w i c z e n P o l a k en dat van N i e l - s e n waren voor mij onbereikbaar.

De vele gevallen van eosinophiel granuloom van het skelet, welke na de eerste beschrijvingen in 1940 gepubliceerd werden, wettigen de veronderstelling, dat er vóór die tijd verscheidene gevallen van eosinophiel granuloom niet herkend zijn. Eén voorbeeld hiervan noemde ik reeds, namelijk dat van S c h a i r e r, die in 1938 twee gevallen publiceerde, doch toen nog geen juiste diagnose wist te stellen.

Er zijn nog enkele andere onderzoekers, die een skeletaandoening hebben beschreven, welke vrijwel zeker eosinophiel granuloom moet zijn geweest.

Het oudste dezer gevallen is dat van T a r a t y n o w, beschreven in het jaar 1914. Een medisch student kreeg, twee weken na een licht trauma op het hoofd, op die plaats een langzaam groeiende zwelling, welke de omvang van een half kippenei bereikte. Bij operatie bleek deze zwelling uit te gaan van de benige schedel en een holte te bevatten, met etter en een beensequester. De holte was bekleed met granulaties, welke de randen van het defect in de schedelkap en ook van de dura mater bedekten. Bij de histologische beschrijving van deze

granulaties besteedde T a r a t y n o w vooral veel aandacht aan de eosinophiele leucocyten en de kristallen van C h a r c o t - L e y d e n, welke hij in grote getale aantrof. Behalve de eosinophiele leucocyten waren er ook fibroblasten, veelkernige reuzencellen, macrophagen en bloedvaatjes met gezwollen endotheelcellen. Plaatselijk waren er necrosehaardjes. De klinische verschijnselen, de localisatie, het macroscopisch aspect en het histologisch beeld zijn, naar ik meen, voldoende argumenten om hier de diagnose eosinophiel granuloom van de schedelkap te stellen. T a r a t y n o w zelf vermeldde slechts, dat het granulatieweefsel niet van tuberculeuze aard was.

De patiënt van F i n g e r l a n d en S i k l werd reeds bij de patiënten van S k o r p i l besproken, daar laatstgenoemde in de gelegenheid was, de coupes van de obductie te bestuderen. Het oorspronkelijke artikel van F i n g e r l a n d en S i k l, dat in 1928 verscheen, was niet voor mij bereikbaar. De ervaring van S k o r p i l op het gebied van eosinophiel granuloom is naar mijn mening groot genoeg om deze patiënt, ondanks gemis aan uitvoerige gegevens, toch bij de gevallen van eosinophiel granuloom te kunnen rekenen.

Door verschillende onderzoekers werd de in 1929 door F i n z i beschreven patiënt als het eerst vermelde geval van eosinophiel granuloom beschouwd. De publicatie van T a r a t y n o w was hun blijkbaar onbekend. Het oorspronkelijke artikel van F i n z i bleek onbereikbaar voor mij. Door referaten kon ik toch een voldoende voorstelling van het ziektegeval te krijgen. Bij een jongen van 15 jaar ontstond een knobbel op het voorhoofd zonder bekende oorzaak. De röntgenfoto toonde een defect in het schedeldak van 2×1 cm. Het hieruit operatief verwijderde weefsel was celrijk, goed gevasculariseerd en reticulair gebouwd. In de mazen lagen veel eosinophiele leucocyten en enkele neutrophiele leucocyten en reuzencellen. In het bloed bestond eosinophilie van 10%. F i n z i zelf dacht aan een myeloom met veel eosinophiele leucocyten. Daar bij één van mijn eigen patiënten (R.P., blz. 54) oorspronkelijk ook gedacht was aan een myeloom, kan ik mij geheel verenigen met de opvatting van de onderzoekers, die menen, dat deze jongen eosinophiel granuloom van de schedel gehad heeft.

In hetzelfde jaar publiceerde P h e m i s t e r een aantal gevallen van fibreuze, chronische osteomyelitis. Van één dezer patiënten, een meisje van 12 jaar, denkt S c h a i r e r, dat zij eosinophiel granuloom

van de schedel had. De histologische gegevens zijn naar mijn mening niet voldoende om deze opvatting te steunen.

Het volgende jaar — 1930 — vermeldden *B e n e k e* en *S t i e d a* een jongen, van 8 jaar, die na een trauma een zwelling op het voorhoofd kreeg. Onder de zwelling bevond zich een defect in het bot. De zwelling en het beendefect werden radicaal verwijderd, daarop een proefexcisie de diagnose sarcoom gesteld was. Gedurende 3 jaren na de operatie bleef de jongen geheel gezond. Toen kreeg hij weer een trauma op het voorhoofd en ook nu ontstond een afwijking als vroeger. Het histologisch beeld van beide beenhaarden was gelijk en bestond uit reticulair gerangschikte, histiocytachtige cellen met een tamelijk grote, ronde, ovale of niervormige kern. Verspreid hiertussen lagen neutrophiele en eosinophiele leucocyten en bovendien reuzencellen met een wisselend aantal kernen. Van de histiocytachtige cellen naar de reuzencellen waren allerlei overgangen. Het bot werd door dit weefsel aangevreten.

Deze onderzoekers hielden de aandoening voor een traumatisch myeloom of een sarcoma gigantocellulare myeloides. Op grond van de klinische verschijnselen, het beloop — één jaar na de tweede operatie was de jongen geheel gezond — en het macroscopisch en microscopisch beeld meen ik deze opvatting te kunnen verwerpen en de diagnose eosinophiel granuloom te mogen stellen.

De patiënt, die *M i g n o n* in hetzelfde jaar beschreef, was een jongen van 12 jaar, waarbij in enkele dagen een pruimgrote zwelling op het voorhoofd was ontstaan. Onder de fluctuerende tumor toonde de röntgenfoto een defect van het os frontale met onscherpe randen. In het punctaat uit deze „tumor” werden veel eosinophiele leucocyten gevonden. Aanwijzingen voor een neoplasma ontbraken. Daar de therapie conservatief was, kon de aandoening niet verder histologisch onderzocht worden. Na twee jaar was het defect vrijwel verdwenen en verkeerde de jongen in een uitstekende gezondheidstoestand. Op grond van het klinische beloop, het röntgenbeeld en het resultaat der punctie lijkt mij de diagnose eosinophiel granuloom van het os frontale wel verantwoord.

W a s s m u n d en *A n d e r s* beschreven in 1932 drie patiënten met een ziektebeeld, dat hen onbekend was. Twee van deze patiënten waren mannen van ruim 30 jaar, met klachten over los gaan zitten van verscheidene tanden. Röntgenologisch waren er defecten in de

kaken. Bij één dezer twee patiënten ontstond hierdoor een spontane fractuur. Beide patiënten genazen, nadat geel-rood weefsel uit de defecten verwijderd was. De derde patiënt, een man van ongeveer 70 jaar, werd slechts kort vermeld. Hij had jeukende oorpolypen en een ulcus in de onderkaak.

Het histologisch beeld van alle genoemde afwijkingen bij deze drie patiënten was geheel gelijk. Het bestond uit een celrijk weefsel van jonge mesenchymale cellen met een tamelijk grote, blazige kern. Deze cellen vormden een reticulair verband. Verspreid hiertussen of in groepjes lagen eosinophile leucocyten. Ook waren er phagocyterende histiocyten met het beeld van macrophagen, welke overgangen naar reuzencellen vormden. Tenslotte waren er wat lymphocyten en plasmacellen. Het bot werd door dit weefsel aangetast.

De uitvoerige beschrijving is zó kenmerkend voor eosinophiel granuloom, dat thans deze diagnose met zekerheid gesteld kan worden.

A n s p a c h vermeldde een jongen van 5 jaar, waarbij in enkele maanden meer dan tien fluctuerende, drukpijnlijke knobbels op het hoofd ontstonden. Onder de knobbels toonde de röntgenfoto defecten in de benige schedelkap. Enkele van deze haarden genazen snel spontaan. Ernstige klachten veroorzaakte een haar in de 10e thoracale wervel. Na één maand op een B r a d f o r d - frame gekuurd te hebben, kon de jongen weer naar school gaan. Alle schedelhaarden genazen in één jaar. De wervel genas ook, maar bleef afgeplat.

Het weefsel uit een der schedelhaarden was licht grijs van kleur. Histologisch bestond het uit overwegend eosinophile leucocyten en grote cellen met een bleke kern. Schuimcellen waren er niet. De aanvankelijk geopperde diagnose: atypische multiple myelomen werd later verworpen, omdat de jongen op zijn 14e jaar nog geheel gezond was. A n s p a c h noemde de aandoening xanthomatose ondanks het feit, dat er nergens schuimcellen gevonden werden. De diagnose eosinophiel granuloom van schedel en wervel lijkt mij thans ongetwijfeld juist.

In 1938 tenslotte publiceerde S c h a i r e r twee gevallen van een schedelaandoening. Enkele jaren later kwam hij tot de conclusie, dat het eosinophiel granuloom geweest was. Deze gevallen heb ik reeds elders vermeld. (blz. 24).

HOOFDSTUK II.

EIGEN GEVALLEN VAN EOSINOPHIEL GRANULOOM VAN HET SKELET.

In dit hoofdstuk zullen 9 gevallen van eosinophiel granuloom van het skelet besproken worden, welke ik zelf kon onderzoeken. Bij deze 9 gevallen waren 6 patiënten, waarvan de behandelende medicus het uit het skelet verwijderde weefsel naar het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen opstuurde. Van de 3 overige patiënten kreeg ik weefsel of coupes toegezonden van andere laboratoria en wel 2 maal door Dr H. E. Schornagel te Rotterdam (laboratorium Dr M. Straub) en éénmaal door Dr Th. P. J. Botman te Tilburg.

Eerst zullen 5 patiëntjes besproken worden met één skelethaard, daarna 2 met multiple haarden. Tenslotte worden 2 gevallen vermeld van patiënten, waarvan weefsel ter onderzoek kwam vóór de eerste beschrijvingen van eosinophiel granuloom Groningen bereikt hadden. Deze gevallen kon ik tijdens een na-onderzoek van het archief opsporen. De periode, waarover dit na-onderzoek zich uitstrekte, omvatte het tijdperk van medio 1936 tot medio 1941.

GEVAL 1. T 37230 (Groningen).

M.L., een jongen, geboren 29-3-1936, bezocht op 5-9-1946 de polycliniek van de kinderafdeling van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd Prof. Dr J. van Lookeren Campagne).

A n a m n e s e. Hij klaagde over moeheid en hoofdpijn sinds een jaar. De laatste tijd was hij bleek geworden en vermagerd. In Juni 1946 werd de linker bovenarm pijnlijk, zowel spontaan als bij druk. Even later kreeg hij een ontsteking van de keel. Na genezing hiervan was de pijn in de arm zo hevig geworden, dat hij er niets meer mee kon doen. De behandelende huisarts dacht aan een postdiphtherische verlamming en schreef bedrust voor. De pijn verminderde wel, maar was niet verdwenen, toen hij na drie weken op bed gelegen te hebben weer opstond. Op 31-8-1946 pakte iemand hem stevig bij de linker arm. Hij zakte plotseling bewusteloos in elkaar en trok met armen en voeten.

Vroeger heeft hij mazelen gehad en werden adenoid en tonsillen verwijderd.

Clinisch onderzoek. De linker arm van de wat bleke, actieve jongen was atrophisch en hypotoon. De linker bovenarm was spoelvormig gezwollen. Palpatie was pijnlijk. De reflexen waren levendig, alleen die van de linker arm zeer laag. Behalve enkele kleine lymphomen submandibulair en langs de musculi sternocleidomastoidei werden verder geen afwijkingen gevonden. Bloedonderzoek: haemoglobinegehalte 75%; bezinkingssnelheid 22 mm na 1 uur; erythrocyten 4.840.000; leucocyten 8400, met 1% basophielen, 2% eosinophielen, 4% staafkernigen, 54% segmentkernigen, 36% lymphocyten en 3% monocyten.

Patiënt werd verwezen naar het Radiologisch Instituut (hoofd Dr S. Keyser) voor het maken van een foto van de linker arm. De beschrijving van deze op 7-9-1946 genomen foto luidt: In het distale gedeelte van de diaphyse van de linker humerus bevindt zich een opheldering van $2 \times 1\frac{1}{2}$ cm, gelegen in het merg. De cortex is hier dunner en mogelijk op één plaats doorbroken. Er is een duidelijke, spoelvormige, periostale reactie.

Wegens de mogelijkheid van een sarcoom werd patiënt op 16-9-1946 in de chirurgische afdeling van het Academisch Ziekenhuis (hoofd Prof. Dr L. D. Eerland) opgenomen.

Onderzoek en operatie. De linker bovenarm toonde in het midden een spoelvormige zwelling, welke vrij hard aanvoelde. De temperatuur van de erboven gelegen huid was mogelijk iets verhoogd. Bloed: haemoglobinegehalte 90%; leucocyten 8400, met 1% staafkernigen, 55% segmentkernigen, 23% lymphocyten, 10% eosinophielen, 11% monocyten. Opmerkelijk was dus de eosinophilie van 10%. In de urine werden geen bijzonderheden aangetroffen. De dag van opneming werd onder chlooraethyl-aether narcose geopereerd. Na een onderolaterale incisie van de linker bovenarm werd doorgedrongen tot op het bot. Er was een opening in het bot, waaruit wat glazig weefsel puilde. Ditzelfde weefsel bevond zich in een holte in het merg. Deze holte werd uitgelept. Sluiting in lagen.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. Het weefsel bestaat uit een flinke theelepel bleke, wat glazige weefselstukjes, waartussen enkele beensplinters.

Microscopisch. (plaat A). Het weefsel is celrijk. De meeste cellen hebben een tamelijk grote, ovale of niervormige of vrijwel ronde kern. De hoeveelheid chromatine is over het algemeen matig, zodat de kernen een nogal bleke indruk maken. De hoeveelheid protoplasma is gering. De cellen liggen soms vrij dicht opeen, zonder dat er duidelijke celgrenzen zijn. Meestal zijn de cellen iets uit elkaar gedreven, door enig vocht, maar hangen dan nog samen met dunne of zeer dunne uitlopers van het protoplasma. Zijn de cellen tamelijk ver uit elkaar gedreven, dan nemen ze een min of meer ronde vorm aan. Tussen de cellen, hier meer, daar minder ligt vocht, dat in de haematoxyline-eosine preparaten ietwat rose of vrijwel kleurloos is. Mitoses ontbreken. Ik houd deze cellen voor reticulum- of histiocytachtige cellen.

Opvallend zijn verder in alle stukjes eosinophile segmentkernige leucocyten, verspreid of in groepjes. Om enkele bloedvaatjes zijn deze dicht opengehoopt. Echter ook niet gebonden aan bloedvaatjes liggen deze eosinophielen soms haardsgewijs zo dicht opeen, dat het een micro-abscesje lijkt.

Hier en daar worden reuzencellen aangetroffen met een aantal kernen, dat varieert van enkele tot vele. De kernen hebben geen bepaalde rangschikking.

Ze zijn tamelijk klein en donker van kleur. In het protoplasma bevinden zich enkele kleine, plompe, spleetvormige uitsparingen, welke soms even aan kleine kristallen doen denken. Daar al het materiaal ingesloten was, kon op dubbelbreking niet goed meer onderzocht worden. Deze reuzencellen lijken niet op die van *Langhans*, ook niet op die van *Sternberg* of van een vreemd lichaam, noch op osteoclasten. Van de reticulumcellen naar de reuzencellen met veel kernen zijn allerlei overgangen te vinden.

Voorts zijn er enkele grote cellen met één, twee of meer kernen, waarvan het volumineuze protoplasma opvalt. Hierin ligt meestal een groot aantal kruimelige, donkere partikeltjes, welke de kern onzichtbaar kunnen maken. Deze cellen liggen vaak in de buurt van kleine necrose- en bloedingshaardjes, welke veelvuldig zijn. De overgang van de necrosehaardjes naar het omgevende granulatieweefsel is tamelijk scherp. In een paar stukjes liggen, te midden van vrij dicht opeen gelegen reticulumcellen, ophoppingen of brede banen van lymphocyachtige cellen. Deze omgeven nu en dan een groepje reticulumcellen kransvormig, zodat het geheel even doet denken aan een tuberkel echter zonder reuzencellen of verkazing. Enkele neutrophiele segmentkernige leucocyten en plasmacellen zijn te zien.

Het aantal bloedvaatjes is niet groot; meestal zijn het capillairen of prae-capillairen. Van de capillairen is het endotheel vaak zó sterk gezwollen, dat geen scherpe grenzen met de omgevende histiocytaire reticulumcellen aan te wijzen zijn.

De beensplinters hebben een fibreus, tamelijk celarm merg, dat gedeeltelijk door het celrijke granulatieweefsel vervangen is en op enkele plaatsen het beenweefsel aantast. Duidelijke reactieve beenvorming ontbreekt; slechts hier en daar zijn osteoblasten langs de beenbalkjes te zien.

Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophylicum humeri.

Het beloop postoperatief was ongestoord. Na het verwijderen der hechtingen werden röntgenfoto's vervaardigd van het gehele skelet. Hierbij werden geen verdere haarden gevonden.

Internistisch onderzoek. Een uitgebreid onderzoek op de interne afdeling van het Academisch Ziekenhuis (hoofd Prof. Dr F. S. P. van Buchem) leverde het volgende op. Hart, longen en buikorganen: geen bijzonderheden. Urine: albumine en reductie negatief; sediment geen afwijkingen. Bezinkingssnelheid der erythrocyten 13 mm na 1 uur. Tensie: 130-80. Haemoglobinegehalte: 90%. Erythrocyten: 5.000.000. Leucocyten: 8000, met 10% staafkernigen, 58% segmentkernigen, 28% lymphocyten; 2% eosinophielen, 2% monocyten. De *Wassermann*-reactie was negatief. Serum-calcium 10 mgr%, phosphorus 6,09 mgr%, alcalisch phosphatase: 15,6 eenheden, zuur phosphatase: 2,4 eenheden van *King-Armstrong*. Eiwit van het bloed: albumine 4,41gr%, globuline 2,8 gr%.

5-10-1946. Patiënt werd genezen ontslagen.

Na-onderzoek op de chirurgische polikliniek:

13-11-1946. De holte in de humerus bleek kleiner geworden te zijn.

30-12-1946. De holte was bijna geheel verdwenen.

9-4-1947. De holte was vrijwel niet meer op een röntgenfoto zichtbaar.

19-8-1947. Patiënt had geen klachten. Van de holte zijn geen resten overgebleven.

Samenvatting.

Bij een jongen van 10 jaar, die sinds een jaar klaagde over moeheid en hoofdpijn en de laatste maanden vermagerd was, ontstond een pijnlijke zwelling in de linker bovenarm. De röntgenfoto toonde een opheldering in het distale deel van de humerus. De cortex was daar ter plaatse abnormaal dun en op één plaats mogelijk doorbroken. Het periost was verdikt. Bij de operatie werd een opening in de cortex gevonden, welke toegang gaf tot een holte, gevuld met glazig weefsel. Dit werd verwijderd en bleek histologisch een celrijk granulatieweefsel te zijn, bestaande uit:

1. een grondpatroon van reticulumachtige of histiocyttaire cellen,
2. eosinophile, segmentkernige leucocyten, verspreid of dicht opeengehoopt,
3. hier en daar reuzencellen, met een wisselend aantal kernen,
4. enkele macrophagen, beladen met kernkruimels,
5. een enkel necrose- en bloedingshaardje,
6. capillairen, waarvan het endotheel gedeeltelijk gezwollen was en samenhang met de omgevende histiocyttaire reticulumcellen,
7. beenstukjes, welke door het granulatieweefsel waren aangetast.

Diagnosis anatomica: Dit beeld is kenmerkend voor eosinofiel granuloom van het skelet in een jong stadium.

Na de operatie genas de jongen vlot. Röntgenologisch onderzoek van het gehele skelet leverde niets op.

Ook bij uitgebreid internistisch onderzoek werden in het bloed slechts enkele onbelangrijke afwijkingen gevonden. Van het bloedbeeld was opvallend, dat één maal — en wel op de dag van de operatie — 10% eosinophile leucocyten aangetroffen werden.

In enkele maanden, na de operatie, vulde de holte zich geleidelijk op en was na een half jaar geheel verdwenen.

Tot één jaar na de operatie was de jongen steeds gezond en volkomen zonder klachten.

GEVAL 2. T 41639 (Groningen).

E.W., een jongen van drie jaar.

Anamnese. Hij klaagde in November 1947 over pijn ter hoogte van de 4e rib rechts, wanneer hij opgetild werd aan de rechter arm. Als oorzaak hiervan werd na röntgenologisch onderzoek een kleine fractuur aangenomen, omdat het kind enkele dagen tevoren gevallen was. Eind Januari 1948 kwamen deze pijnklachten terug. Thans werd een spoelvormige zwelling van de 4e rib rechts

gevonden. Spontaan was er geen pijn. Verder was het kind geheel gezond. Het had in 1947 rode hond gehad.

Clinisch onderzoek 29-1-1948. Het patiëntje werd in de chirurgische afdeling van het Academisch Ziekenhuis (hoofd Prof. Dr L. D. Eerland) opgenomen. Bij het onderzoek van de flinke en gezond uitziende jongen bewoog de thorax goed bij ademen. Spontane pijn of een abnormale welving ontbraken. In de voorste axillairlijn rechts was ter hoogte van de 4e rib een spoelvormige, drukpijnlijke zwelling te voelen. De consistentie was hard. De röntgenfoto toonde een afwijking van de 4e rechter rib, waarvan het beeld aan een reuzencellentumor of tuberculose deed denken.

De bloedbezinking was 5 en 11 mm na respectievelijk 1 en 2 uur. De urine was zonder albumen, reductie of bacteriën.

Operatie 30-1-1948. Operateur Prof. Dr L. D. Eerland. Onder intratracheaal toegediende lachgasnarcose werd, na een huidsnede over de zwelling in het beloop van de 4e rib, de musculus pectoralis gespleten. Een stuk van de 4e rib, waarin een zwelling met een spontane fractuur, werd met het periost geresceerd. Er was enige ontstekingsreactie. De wond werd in lagen gesloten. Uit de tumor kwam etter. Hierin werden geen coccen of tuberkelbacillen gevonden, wel leucocyten en grote cellen, waarvan het beeld even aan tumorcellen deed denken. Over de aard van de leucocyten stond niets vermeld.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. (plaat B, fig. 1). Het praeparaat van de ribresectie is gefixeerd in formaline. De lengte is $6\frac{1}{2}$ cm. Aan het éne eind bevindt zich een gewoon stukje rib van $1\frac{1}{2}$ cm lengte, aan het andere eind een stukje van 1 cm. Hiertussen is de rib spoelvormig gezwollen. De rib is met periost en wat spierweefsel bedekt. Excentrisch in de zwelling, aan de kant van het kortste stukje normale rib, bevindt zich een fractuur. Op het zaagvlak blijkt de zwelling uit geelwit weefsel te bestaan, dat in het centrum neigt tot verweking. Beenweefsel wordt hierin niet gevonden. Het geelwitte weefsel heeft de cortex opgeblazen en sterk verdund. Op één plaats dringt dit via de onderbroken cortex in het omgevende weefsel door.

Microscopisch. (plaat B). De haard bestaat uit zeer celrijk weefsel, waarvan de voornaamste componenten zijn histiocytachtige cellen met bleek protoplasma. De cellen liggen dicht opeen. De grenzen van het protoplasma zijn niet scherp. Op enkele plaatsen zijn de cellen door oedeem wat uit elkaar gedreven. Daarbij is goed te zien, dat de omvang van het protoplasma betrekkelijk gering is. Met uitlopers van het protoplasma hangen de cellen onderling samen, waardoor een reticulair beeld ontstaat. De kern van deze cellen is relatief groot en onregelmatig rond, ovaal of niervormig. De hoeveelheid chromatine is gering; de kernen zijn bleek, maar de kernmembraan is duidelijk. Soms is er een nucleolus.

Tussen deze cellen liggen opvallend veel eosinophile, segmentkernige leucocyten, verspreid of in brede banen, soms ook duidelijk perivasculaire gerangschikt.

Hier en daar worden reuzencellen met twee of meer kernen gevonden. Deze zijn duidelijk af te leiden van de reticulair gerangschikte cellen. Voorts zijn er enkele kleine groepjes lymphocytachtige cellen, welke meest perivasculaire zijn gelegen. Macrophagen of met vet beladen cellen worden niet aangetroffen. Er is weinig bindweefsel. Het aantal bloedvaatjes is gering. Van de capillairen is het endotheel hier en daar duidelijk gezwollen, zodat de grens met de

omgevende histiocytaire reticulumcellen vaag is. Het beenweefsel wordt door dit celrijke weefsel aangetast. Op verscheidene plaatsen is de cortex doorbroken en dringt het weefsel door het periost tot in de spieren. Aan beide einden van de haard worden de beenbalkjes aan de zijde, welke aan het granulatieweefsel grenst, afgebroken; aan de andere zijde van de beenbalkjes bevinden zich talrijke osteoblasten, welke nieuw beenweefsel aanmaken. Ook onder het periost wordt nieuw been gevormd. Waar het granulatieweefsel nog niet tussen de balkjes is doorgedrongen, ligt fibreus weefsel, waarin enkele eosinophile leucocyten.

Beloop. 31-1-1948. Het kind kreeg 50.000 eenheden penicilline per dag tot 5-2-1948.

Het postoperatief beloop was ongestoord.

7-2-1948. Hechtingen verwijderd. Algemene toestand goed.

13-3-1948. Bloedbezinking 4 en 11 mm na respectievelijk 1 en 2 uur. Leucocyten: 6000, met 1% eosinofielen, 3% staafkernigen, 24% segmentkernigen, 69% lymphocyten, 3% monocyten. Bij röntgenonderzoek van het gehele skelet werden geen verdere beenhaarden gevonden.

16-2-1948. Het kind werd in goede toestand ontslagen.

31-5-1948. Bij controle bleek het kind geheel gezond te zijn.

Samenvatting.

Een jongen van 3 jaar kreeg pijn rechts in de thoraxwand. Ter hoogte van de 4e rib in de axillairlijn, werd een spoelvormige verdikking vastgesteld. Op de röntgenfoto bleek deze rib gezwollen te zijn. Het beeld deed aan een reuzencellentumor of aan tuberculose denken. Het resectiepraeparaat bevatte een haard, gevuld met geel-wit weefsel, dat in het centrum neiging tot verweking toonde. De cortex was opgeblazen en op één plaats gebroken. Bij histologisch onderzoek van de haard werd het kenmerkend beeld van eosinofiel granuloom van het skelet gevonden: een grondpatroon van reticulair gerangschikte cellen, waartussen talrijke eosinophile leucocyten en enkele reuzencellen. Dit weefsel tastte het beenweefsel aan en drong op één plaats via de cortex in het spierweefsel door, dat de rib bedekte. Het postoperatief verloop was zonder stoornis.

GEVAL 3. T 42898 (Groningen).

J.K., een jongen van 6 jaar. Door Dr Th. P. J. Botman te Tilburg werd mij een paraffineblokje toegestuurd, waarvoor ik hem hier hartelijk bedank. In de begeleidende brief stonden de volgende klinische gegevens. Bij patiënt J.K., werd een tumor boven de orbita gevonden, waardoor — zoals op de röntgenfoto bleek — het beenweefsel van het orbitadak en een deel van het os frontale was weggevreten. Operatief werd een sponzig weefselstuk ver-

wijderd, metende $3\frac{1}{2} \times 2\frac{1}{2} \times 1\frac{1}{2}$ cm. Het weefsel was gedeeltelijk met de fibreuze onderlaag vergroeid.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch. In het paraffineblokjes bevinden zich 4 weefselstukjes. In de coupes meten deze stukjes ongeveer $1 \times 0,4$ cm. Aan één der lengtezijden van alle stukjes loopt een strook overwegend celarm, vezelrijk bindweefsel van wisselende breedte. Hier en daar is ook wat dwars gestreept spierweefsel te zien. Het bindweefsel gaat geleidelijk, doch ook wel plotseling in celrijk weefsel over, waarin het bijzonder grote aantal eosinophile leucocyten opvallend is. Hele velden bestaan voor het grootste deel uit deze cellen. De kern heeft twee segmenten, maar is ook vaak rond, dus niet gesegmenteerd. Deze leucocyten liggen in een ijl netwerk van cellen, met licht onregelmatige, ovale of wat ingedeukte kernen, welke matig veel chromatine bevatten. Deze cellen vormen dit netwerk door uitlopers van hun relatief geringe hoeveelheid protoplasma, waarin geen celgrenzen te zien zijn. Op enkele plaatsen is het protoplasma der cellen wat volumineuzer. Deze laatstgenoemde cellen grenzen over grote afstanden aan elkaar met een goed zichtbare afscheiding. Hier en daar is in het protoplasma van deze cellen iets van een schuimige tekening te zien. Daar bovendien de kernen van deze cellen wat kleiner en donkerder zijn, doet het beeld wat aan schuimcellen denken. Duidelijke schuimcellen zijn er echter niet. Vaak bevat het protoplasma een roodbruine, korrelige massa.

Vrij veel reuzencellen worden aangetroffen. In het protoplasma ligt een zó groot aantal partikeltjes — waaronder resten van celkernen — dat de eigen kernen niet meer te zien zijn. Meestal is echter het protoplasma minder sterk met deze partikeltjes beladen, zodat dan de celkernen wel zichtbaar zijn. Duidelijk blijkt nu, dat verscheidene van deze reuzencellen meer dan één kern hebben. Het aantal kernen ligt ongeveer tussen 3 en 5. Een bepaalde rangschikking hebben deze kernen niet. De omvang van de reuzencellen is niet uniform. Wegens dit verschil in grootte kunnen allerlei overgangen van de reticulair gerangschikte cellen naar deze reuzencellen, welke ik als macrophagen beschouw, vastgesteld worden. Slechts sporadisch worden enkele veelkernige reuzencellen gevonden, zonder partikeltjes in het protoplasma. In alle stukjes liggen necrosehaardjes. Vooral aan de randen hiervan zijn macrophagen opgehoopt. Op sommige plaatsen ligt vrij veel oedeem tussen de reticulaire cellen, waardoor het netvormige verband heel duidelijk te zien is. Wordt deze vochtophoping groter, dan komen de cellen los te liggen, doordat de verbindingen van de protoplasmauitlopers verdwijnen; de cellen worden dan bolvormig. Het aantal vaatjes is vrij groot. Lymphocytachtige cellen worden vrijwel niet aangetroffen.

Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophilicum tecti orbitae sinistrae.

Dit patiëntje werd reeds door Bartels beschreven. Hij vermeldde uitvoerig de klinische gegevens. De belangrijkste waren: sinds twee weken voor de operatie had de jongen een soms iets pijnlijke zwelling boven het linker oog.

Op de röntgenfoto bleken bovenste en laterale wand van de linker orbita onderbroken te zijn. De bloedbezinking was 23 en 51 mm na respectievelijk 1 en 2 uur. In het sternumpunctaat bevonden zich zeer veel eosinophile leucocyten.

Het aantal eosinophile leucocyten in het bloed, dat voor de operatie 2% was, steeg daarna tot 9%.

Samenvatting.

Bij een jongen van 6 jaar ontstond een zwelling boven het linker oog. Op de röntgenfoto was te zien, dat het dak van de orbita gedeeltelijk vernield was. Het operatief verwijderde weefsel bestond histologisch uit een opmerkelijk groot aantal eosinophile leucocyten, gelegen in een ijlmazig net van reticulumachtige cellen. Op enkele plaatsen echter lagen deze cellen wat dichter opeen, terwijl tevens het protoplasma volumineuzer werd en meer tekening kreeg, waardoor de cellen wat op schuimcellen gingen lijken. Macrophagen, vooral in de omgeving van necrosehaardjes, kwamen veelvuldig voor. Dit celrijke weefsel drong binnen in celarm, vezelrijk bindweefsel. Het histologisch beeld was kenmerkend voor eosinofiel granuloom van het skelet.

GEVAL 4. R'dam P 14511 (Dr M. Straub).

T. v. H., een jongen van 11 jaar.

Clinische gegevens. Hij bleek een zwelling van de linker 6e rib te hebben ter grootte van een duivenei. De consistentie van deze zwelling was elastisch. Klachten werden er niet door veroorzaakt. Op de röntgenfoto (19-3-1947) was de rib ter plaatse licht gezwollen en toonde een opheldering van bijna $3 \times 1\frac{1}{2}$ cm (plaat C, fig. 6). Op 30-3-1945 werd de „tumor” tot in het gezonde weefsel geëxstirpeerd door Dr H. Willemsen te Schiedam, die zo vriendelijk was mij de klinische gegevens te verstrekken. Het resectiepraeparaat werd naar het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium van Dr M. Straub te Rotterdam gezonden. Dr H. E. Schornagel stelde mij welwillend een coupe van het praeparaat ter beschikking.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch. Het praeparaat bestaat uit een stukje beenweefsel en enig spierweefsel, dat het beenweefsel gedeeltelijk bedekt. Het beenweefsel is opgebouwd uit onderling samenhangende beenbalkjes met hier en daar een haardje kraakbeen. Het merg tussen de beenbalkjes is voor een groot deel fibreus en celarm. Aan de binnenkant van de cortex ligt celrijk granulatieweefsel, dat de omgevende beenbalkjes aantast. Het bestaat uit cellen met een meestal betrekkelijk kleine en tamelijk donkere kern. Deze cellen hangen samen door uitlopers van het protoplasma en lijken dus op reticulumachtige cellen. Tussen deze uitlopers van het protoplasma liggen hier grotere, daar kleinere optisch lege ruimten, waarin veel eosinophile, segmentkernige leucocyten. Soms hebben de reticulumachtige cellen vrij veel protoplasma en vormen hier en daar door samenvloeien reuzencellen. In deze reuzencellen liggen twee of meer kernen. Het protoplasma hiervan hangt ook weer door uitlopers samen met in de onmiddellijke omgeving gelegen reticulumachtige cellen. Van verscheidene reuzencellen bevat het protoplasma een aantal kleine, langgerekte uitsparingen, welke lijken op kristallen of kleine vacuolen. In het netwerk der reticulum-

achtige cellen liggen talrijke eosinophile leucocyten, welke soms zó dicht opeen liggen, dat het beeld er door beheerst wordt. Plaatselijk zijn de eosinophile leucocyten en de reticulumachtige cellen minder goed gekleurd. In het centrum van deze haarden zijn de cellen niet meer te onderscheiden; het beeld is dat van necrose. Het beschreven granulatieweefsel ligt niet alleen in de rib, maar dringt ook door hiaten in de cortex tussen het bedekkende spierweefsel. Tussen de spiervezels doet het granulatieweefsel zich voor in de vorm van ronde haarden, langgerekte banen en uitgebreide velden, waardoor de spierbundels gesplitst worden. Daar slechts één coupe ter beschikking stond, waren de topographische verhoudingen niet verder te beoordelen.

Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophilicum costae.

Bij het onderzoek, ongeveer 2½ jaar na de operatie, door Dr H. Willemsen was de jongen geheel gezond.

S a m e n v a t t i n g.

Een jongen van 11 jaar kreeg een zwelling van de linker 6e rib, welke verder geen klachten gaf. De röntgenfoto toonde ter plaatse een opheldering. De ribhaard werd ruim geresceerd. Bij histologisch onderzoek van het operatiepraeparaat werd celrijk granulomateus weefsel gevonden, dat bestond uit een grondpatroon van reticulair met elkaar samenhangende cellen. Tussen deze cellen lagen talrijke eosinophile leucocyten en hier en daar verspreid reuzencellen. Ook kwamen necrosehaardjes voor, welke soms tamelijk uitgebreid waren. De cortex van de rib was plaatselijk door het granulatieweefsel onderbroken. Via deze hiaten woekerde het granulatieweefsel in het spierweefsel, dat de rib bedekte. Het histologisch beeld was kenmerkend voor eosinofiel granuloom van het skelet.

GEVAL 5. T 43526 (Groningen).

H. v. B., een man van 18 jaar.

Clinische gegevens. Wegens een haard in de laterale rand van het schouderblad, ter hoogte van de onderrand van de cavitas glenoidalis, werd patiënt geopereerd door Dr R. R u d i n g te Breda. Dr R u d i n g, die deze patiënt elders uitvoerig zal vermelden, deelde mij mee, dat zich in het schouderblad een holte bevond, waarin een botsequester lag, omgeven door betrekkelijk weinig granulatieweefsel. Dr H. E. S c h o r n a g e l was zo welwillend om mij het hieruit verwijderde weefsel, dat naar het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Rotterdam (hoofd Dr M. S t r a u b) was opgestuurd, ter beschikking te stellen.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. Ontvangen wordt een opgehoopte theelepels vol weefselstukjes, tot 1 cm groot. In sommige stukjes bevindt zich beenweefsel. Voorts

een licht onregelmatig bolvormig stukje beenweefsel met een grootste lengte van bijna 2 cm.

Microscopisch. De kleine weefselstukjes, waarin geen bot ligt, zijn celrijk. Het grondpatroon van dit weefsel wordt gevormd door cellen met tamelijk grote kernen, welke licht onregelmatig ovaal of rond zijn. Ook niervormige kernen komen voor. De hoeveelheid chromatine is meestal gering; slechts de kernmembraan, enkele chromatinedraden en één of twee nucleoli zijn zichtbaar. Mitoses zijn zeer sporadisch. De kernen zijn omgeven door bleek protoplasma, dat een relatief geringe omvang heeft. Dit protoplasma hangt met dat der omliggende cellen door uitlopers samen, waardoor een soort netwerk gevormd wordt. Indien enig oedeem tussen de cellen ligt, is dit netwerk goed te zien. Neemt het oedeem sterk toe, dan worden de uitlopers verbroken, de cellen gaan los liggen, het protoplasma rondt zich af. In een groot aantal gebieden valt op, dat in het protoplasma een bruine of roodbruine, korrelige massa ligt. Dit is vooral goed te zien bij cellen, waarvan de hoeveelheid protoplasma belangrijk is toegenomen. Behalve korrels kunnen ook gedeelten van leucocyten, zelfs leucocyten in hun geheel opgenomen worden. Daar er een groot aantal is van deze met partikels beladen cellen, zijn duidelijke overgangen te vinden naar reuzencellen, geheel beladen met korrels en kernfragmenten. Deze reuzencellen — macrophagen — liggen vooral aan de randen van necrosehaardjes, welke op een groot aantal plaatsen voorkomen.

Tussen het grondpatroon van reticulair gerangschikte cellen vallen verder onmiddellijk op grote aantallen eosinophile segmentkernige leucocyten, welke hier verspreid, daar dicht opeengehoopt, in alle weefselstukjes te vinden zijn. Voorts worden enkele reuzencellen aangetroffen, waarvan het aantal kernen tien kan bedragen. Deze kernen hebben geen bepaalde rangschikking. Het protoplasma hiervan hangt door uitlopers samen met de reticulaire cellen. Van enkele dezer reuzencellen bevat het protoplasma vacuolen of enkele bruine korrels. Daar sommige der reticulair gerangschikte cellen twee kernen hebben, zijn hiervan met enige moeite overgangen naar reuzencellen te vinden. De bloedvaatjes zijn talrijk. Het endotheel is meestal gezwollen. Dit hangt samen met de omringende reticulaire cellen. Perivasculair liggen ophopingen van eosinophile leucocyten. Lymphocyten komen in enkele stukjes hier en daar voor, over het algemeen niet dicht opeengelegd. In de weefselstukjes, welke bot bevatten, is eveneens een celrijk weefsel te vinden. De beenbalkjes zijn voor een klein deel necrotisch. Het celrijke weefsel ligt vlak tegen het bot aan, hier en daar in kleine uithollingen. Ook necrosehaarden komen voor tot op het bot. Beenaanmaak door osteoblasten ontbreekt. Een coupe door het 2 cm grote stuk bot toont een netwerk van beenbalkjes. Het grootste deel der beenbalkjes is necrotisch. Tussen deze beenbalkjes ligt hetzelfde celrijke weefsel als in de kleine weefselstukjes met dit verschil, dat hier zeer uitgebreide gebieden necrotisch zijn geworden. Het aantal macrophagen is zeer groot. Met de Soedan III-kleuring blijken deze cellen vetdruppeltjes te bevatten. Dubbelbrekende partikeltjes zijn niet te vinden.

Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophilicum scapulae.

S a m e n v a t t i n g.

Bij een jongeman van 18 jaar werden, uit een haard in de laterale rand van een schouderblad, een aantal kleine weefselstukjes en een

stukje bot met de vorm en de grootte van een perzikpit, weggenomen. Histologisch was het beeld van alle weefselstukjes dat van eosinophiel granuloom van het skelet. Opvallend waren het grote aantal macrophagen en necrosehaardjes. Ook verscheidene van de cellen, welke het grondpatroon van eosinophiel granuloom vormen — de reticulair gerangschikte cellen — hadden partikeltjes gefagocyteerd.

Na deze 5 gevallen, waarin de patiënten één haard in het skelet hadden, volgen nu 2 patiënten met multiple haarden.

GEVAL 6. T 32216 (Groningen).

G.P., een meisje, geboren 13-1-1940, kwam op 18-4-1944 wegens pijn in de rechter schouder ter onderzoek bij Dr C. W. Prins en Dr A. Commandeur te Enschede. Deze collegae waren zo vriendelijk mij de klinische gegevens te verstrekken, waarvoor ik hen nogmaals hartelijk bedank.

Clinisch onderzoek. Op de rechter schouder had het kind een pijnlijk, gezwollen plekje. De röntgenfoto toonde een opheldering, ter grootte van ruim één cm², in het laterale einde van het acromion. Het bot in de omgeving was atrophisch. Er werd gedacht aan een tumor of een tuberculeuze aandoening.

Bij opneming op 3-5-1944 bleek de bezinkingssnelheid der erythrocyten verhoogd te zijn: 54 en 95 mm na respectievelijk 1 en 2 uur. Bloed: haemoglobinegehalte 81%; erythrocyten 3.760.000; leucocyten 12.600, met 52% segmentkernigen, 40% lymphocyten, 2% monoccyten, 3% eosinophielen, 1% basophielen en 2% staafkernigen.

De haard in het acromion werd op 17-5-1944 geopereerd. In de haard lag veel granulatiweefsel, dat verwijderd werd.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch (plaat C, fig. 5). Alle weefselstukjes zijn celrijk. Het grondpatroon wordt gevormd door middelgrote cellen met een bleek protoplasma en onduidelijke celgrenzen. De kernen zijn ovaal of rond, soms iets gedeukt of licht onregelmatig van vorm. De grootte van de kernen is wisselend. Het chromatinegehalte is vrij gering, zodat de kernen meestal tamelijk bleek zijn. Nu en dan is een nucleolus zichtbaar. Twee kernen in één cel komen zelden voor. De cellen liggen plaatselijk zeer dicht opeen. Is hun onderlinge afstand iets groter, door een geringe hoeveelheid kleurloos vocht tussen de cellen, dan is te zien, dat het protoplasma der cellen door fijne uitlopers onderling samenhangt. Op verscheidene plaatsen liggen de cellen duidelijk los van elkaar, doordat zich meer vocht tussen de cellen opgehoopt heeft. De vorm van het protoplasma is dan bolvormig door het ontbreken van de uitlopers. Deze cellen houd ik voor gewonen reticulo-histiocyttaire cellen.

Tussen deze cellen liggen opvallend veel eosinophiele leucocyten, zowel solitair als in grillige, grotere of kleinere ophopingen. De meeste eosinophielen

hebben een uit twee segmenten bestaande kern. Rondom kleine bloedvaatjes liggen de eosinophielen soms dicht opeen.

In veel geringer aantal dan de eosinophile leucocyten liggen lymphocyten verspreid tussen de reticulo-histiocyttaire cellen. Slechts in enkele weefselstukjes vormen deze lymphocyten dichte opeenhopingen, meestal in de vorm van betrekkelijk smalle banen.

Reeds bij zwakke vergroting vallen enkele grillige haarden op, waarvan de cellen voor een deel of geheel vervallen zijn. In deze haardjes zijn, in de niet geheel necrotische gedeelten, zeer veel eosinophile leucocyten te zien, naast meer of minder schimachtige resten van gezwollen reticulumbcellen. Het aantal kernkrumels is groot. De grenzen van deze haardjes, ten opzichte van het omgevende weefsel, zijn vaak opvallend scherp.

In de buurt van deze haardjes liggen verscheidene grote, ronde cellen, waarvan het protoplasma geheel gevuld is met grotere of kleinere resten van necrotische cellen, waaronder vooral eosinophile granula hier en daar zeer duidelijk te herkennen zijn.

Slechts enkele reuzencellen worden gevonden met een wisselend aantal kernen. Deze kernen hebben een vorm en een dichtheid van het chromatine-netwerk als de kernen van de reticulumbachtige cellen. Het protoplasma is bleek en heeft slechts vage grenzen. Van éénkernige reticulumbachtige cellen naar veelkernige reuzencellen worden allerlei overgangen, zij het na vrij lang zoeken, aangetroffen.

Het aantal vaatjes in het celrijke granulatiweefsel is matig groot. De meeste vaatjes zijn wijd. Om de vaatjes ligt slechts weinig bindweefsel. Bindweefsel-schotten tussen het granulatiweefsel zijn spaarzaam en smal. Slechts op enkele plaatsen ligt iets meer bindweefsel, bijvoorbeeld om enkele beenbalkjes.

De hoeveelheid beenweefsel is slechts gering. Een paar kleine, necrotische stukjes beenweefsel zijn omringd door granulatiweefsel. Te midden van veel celarm bindweefsel ligt in één stukje een aantal smalle beenbalkjes, voor een groot deel omzoomd met osteoblasten.

Schuimcellen worden nergens gevonden.

Na goed zoeken worden bij nauw diafragma in de randgebieden der necrose haardjes kristallen gevonden. De vorm is als die van de kristallen van Charcot-Leyden. Bij kleuring met carbol-fuchsine-vesuvine wordt de kleur paars ¹⁾. Gemakkelijk zijn ze nu tegen de bruine achtergrond te vinden.

Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophilicum acromii.

Beloop. Het gehele skelet werd na het stellen van deze diagnose röntgenologisch onderzocht. Bij dit onderzoek werden in de schedel twee haarden ontdekt. In de mediaanlijn van het os frontale, ruim 3 cm voor de sutura frontalis, bevond zich een ovaalronde opheldering met een middellijn van ongeveer 4 cm. Boven deze opheldering waren de weke delen iets opgetild. De randen van de opheldering waren scherp en niet verdicht. De tweede schedelhaard lag eveneens in het mediane vlak van de schedel, 5 cm achter de haard in het os frontale, dus in beide ossa parietalia. De middellijn van deze haard was ruim 2 cm.

¹⁾ 1. kleuren met carbol-fuchsine, 3 tot 4 minuten, zonder verwarmen. 2. spoelen in water. 3. ontkleuren met zwavelzuur 10%. 4. grondig spoelen in water. 5. nakleuren met vesuvine 2%, gedurende 5 minuten. 6. even spoelen in water. 7. alcohol 96%, carbol-xylool, canadabalsum.

De randen waren scherp. De weke delen erboven puilden niet uit. Nergens elders in het skelet werden afwijkingen gevonden; ook niet in het rechter femur, waarin later wel een haard zou worden aangetroffen.

10-6-1944. Het phosphorgehalte van het bloed bedroeg 45 mgr%, het cholesterolgehalte 85 mgr%, het calciumgehalte 11 mgr%.

Therapeutisch werd röntgenbestraling toegepast: de haard in het os frontale kreeg 440 r.e., die in de ossa parietalia 1300 r.e.

1-8-1944. Het kind ging mank lopen met het rechter been. Clinisch waren geen duidelijke afwijkingen te vinden. Een röntgenfoto van het been werd niet genomen. Op een röntgenfoto van de schedel bleek, dat de twee haarden kleiner geworden waren.

19-8-1944. Het kind werd weer opgenomen met een spontane fractuur van het rechter femur. Op de röntgenfoto was een haard in het collum femoris te zien. Het been werd in een rekverband gelegd.

25-8-1944. De haard in het femur had volgens de röntgenfoto (plaat C, fig 1) een grootte van $3 \times 2\frac{1}{2}$ cm. De corticalis boven de haard was opvallend smal. Aan de mediale kant was de hier zeer dunne cortex gebroken. De randen van de opheldering waren niet verdicht.

29-8-1944. De haarden in de schedel waren groter geworden. De haard in het os frontale had een middellijn van 5 cm. Bovendien was in de linker slaapstreek een nieuwe haard ontstaan, metende 2×5 cm (plaat C, fig 4). Clinisch had deze haard geen klachten gegeven. Het os femorale werd bestraald (1660 r.e.).

26-9-1944. In het rechter femur was nog een cyste te zien. De consolidatie had in goede stand plaats gevonden. Dezelfde dag werd het kind ontslagen.

N a - o n d e r z o e k . 3-11-1944. Een röntgenfoto van de heup toonde een uitbreiding van de haard distaalwaarts, de grootste afmeting was 4 cm.

8-3-1945. In het os frontale was nog een opheldering. De haard in het os femorale toonde verdichting van de randen (plaat C, fig 2). Het defect in de slaapstreek was toegenomen.

24-10-1946. Het kind werd weer geheel röntgenologisch onderzocht. De haard in het femur was vrijwel verdwenen (plaat C, fig 3). De haarden in het os frontale en in de ossa parietalia waren nauwelijks terug te vinden. Van de afwijkingen in de slaapstreek en in het acromion waren geen resten overgebleven. Het kind was na de spontane fractuur in Augustus 1944 steeds goed gezond.

S a m e n v a t t i n g.

Een meisje van 4 jaar kreeg pijn in de rechter schouder door een haard in het acromion. Het operatief uit deze haard verwijderde weefsel bestond uit een grondpatroon van reticulair samenhangende, grote, bleke cellen. Hiertussen lagen eosinophile leucocyten, vooral om de vaatjes; verder lymphocyten en enkele reuzencellen. Plaatselijk ging dit granulatiweefsel in necrose over. Er was weinig bindweefsel.

Diagnosis anatomica: Het beeld is zonder twijfel kenmerkend voor eosinofiel granuloom van het skelet in een jong stadium.

In de schedelkap werden bij röntgenonderzoek twee haarden

ontdekt. Enkele maanden later ontstond een spontane fractuur van het rechter femur door een haard tussen de trochanteres. Bovendien was er inmiddels een derde haard in de schedel ontstaan. De spontane fractuur genas, evenals de andere haarden, voorspoedig. Na 2½ jaar waren op de röntgenfoto's nauwelijks afwijkingen te vinden. Clinisch was het kind na de spontane fractuur steeds gezond geweest.

GEVAL 7. T 20989, 23120 en 23238 (Groningen).

A.J., een meisje, geboren op 3-1-1937, kwam wegens een 6 weken bestaand loopoor rechts op 25-5-1939 bij Dr J. de Graaf, keel-, neus- en oorarts te Groningen. Daar de uitvoerige ziektegeschiedenis met talrijke röntgenfoto's en uitgebreide gegevens van het laboratoriumonderzoek, tijdens de bevrijding van Groningen in April 1945, verbrand zijn, is een belangrijk deel van het werk van de artsen — Dr H. Engelkes, Dr J. de Graaf, W. E. Jak, J. van de Velde en Dr S. Keyser, door wie het kind uitvoerig onderzocht werd — helaas verloren gegaan. Alleen de klinische gegevens, vermeld in de brieven, welke de verschillende proefexcisies begeleidden en enkele mondelinge mededelingen stonden ter beschikking.

Clinische gegevens. Het kind maakte geen zieke indruk. De rechter nervus facialis was verlamd. Achter het rechter oor bevond zich een zwelling ter grootte van een mandarijn. Uit de gehoorgang kwam stinkende uitvloed; bovendien bevond zich in de gehoorgang een polyp. Dezelfde dag werd het kind geopereerd. Bij de gebruikelijke mastoïdsnede van de huid kwam bleekgraauw granulatieweefsel te voorschijn. Dit granulatieweefsel was diep in het mastoid doorgedrongen en had de corticalis vrijwel geheel verwoest; alleen het onderste puntje van de processus mastoideus was nog over. De dura van de middelste en achterste schedelgroeve lag bloot tot aan het labyrinth. Van het mastoid uit was het granulatieweefsel in de uitwendige gehoorgang gewoerd. Ook het gehele middenoor was hiermee gevuld en de nervus facialis er door omgeven. Hamer en aambeeld waren gaaf. Al het granulatieweefsel werd verwijderd.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. Een hoeveelheid granulatieweefsel, welke opvallend groot was voor een mastoidoperatie, werd ontvangen. De stukjes weefsel waren tot iets meer dan één cm groot.

Microscopisch. (plaat D). Alle weefselstukjes zijn celrijk. Het grondpatroon van het histologisch beeld wordt gevormd door cellen, waarvan het protoplasma bleek en de begrenzing meestal niet te zien is, vooral niet in de gebieden, waarin de cellen dicht opeenliggen. Het protoplasma van een paar cellen bevat een enkel klein, bruin partikeltje. Plaatselijk zijn de cellen wat uiteengedreven door een kleine hoeveelheid kleurloos vocht. De onderlinge samenhang van het protoplasma der cellen is duidelijk te zien: uitlopers vormen een soort reticulair verband, waarvan de mazen klein zijn. De kernen der cellen zijn tamelijk groot. De vorm van de kern is onregelmatig rond of ovaal; ook niervormige of gedeukte kernen komen voor. Meestal is er een duidelijke nucleolus; een enkele keer zijn

er twee. De hoeveelheid chromatine is tamelijk gering, zodat de meeste kernen vrij bleek zijn. De meeste chromatine ligt opgehoopt in enkele draden en in de kernmembraan, welke daardoor steeds goed te zien is. Grote kernen of twee kernen in één cel komen voor. Slechts enkele mitoses worden gevonden. De in het bovenstaande beschreven cellen moeten voor gezwollen histiocytaire reticulumcellen gehouden worden.

Tussen deze cellen liggen eosinophile leucocyten, waarvan de meeste een kern met twee segmenten hebben. In sommige stukjes liggen talrijke eosinophielen, diffuus verspreid of in brede, grillige banen. In deze banen is meestal weinig van het grondpatroon van gezwollen histiocytaire reticulumcellen terug te vinden. Ook zijn deze leucocyten vaak perivasculaire gerangschikt. In andere stukjes komen ze minder veelvuldig voor, maar toch steeds één of meer in ieder gezichtsveld. Hier en daar verspreid liggen reuzencellen. Haar vorm is meestal rond. De diameter is 3 tot 6 maal die van een leucocyt. De kernen hebben vorm, grootte en chromatinegehalte als van de gezwollen histiocytaire reticulumcellen. Het aantal kernen is wisselend, meestal worden 15 tot 30 kernen aangetroffen, een groter of kleiner aantal komt echter eveneens voor. De rangschikking van de kernen is niet aan bepaalde regels gebonden. Soms liggen deze centraal in de cel opeengehoopt, dan weer, als ze in de periferie van de cel liggen, in een krans of als een maansikkel. Het protoplasma is bleek en homogeen.

Bij de beschrijving van de gezwollen histiocytaire reticulumcellen werd opgemerkt, dat sommige cellen twee kernen hadden. Lang zoeken is niet nodig om van deze cellen allerlei overgangen naar de reuzencellen te vinden.

Necrosehaardjes komen in de meeste weefselstukjes voor. Deze haardjes kunnen groot en grillig van vorm, maar ook klein van omvang zijn. De grote haardjes bestaan uit een homogene, bleke, wat korrelige massa, waarin hier en daar — meest aan de rand — kernkruimels of schimmen van cellen liggen. Vaak is de grens met het niet necrotische weefsel scherp. De kleine haardjes bevatten veel meer kernkruimels en schimmen van cellen dan de grote. De grens ten opzichte van het omgevende weefsel is betrekkelijk vaag. In de randgebieden der necrosehaardjes liggen cellen, welke de grootte van de hierboven beschreven reuzencellen hebben, maar waarvan het protoplasma geheel gevuld is met een korrelige, bleekbruine massa. De kern is door deze korrelige massa vaak verborgen. Deze reuzencellen liggen ook wel tussen het niet necrotische weefsel, te midden van het grondpatroon van gezwollen histiocytaire reticulumcellen. Evenals bij de meerkernige reuzencellen is het ook hier mogelijk, zij het na langer zoeken, om overgangen te vinden van gezwollen histiocytaire cellen met een enigszins bruinkorrelige massa in het protoplasma, naar grote reuzencellen, waarin zoveel van deze korrelige massa kan voorkomen, dat de kern niet meer te zien is. Behalve deze bruinrode, korrelige massa bevat het protoplasma ook resten van erythrocyten of nog vrijwel gave, dicht opeengelegene erythrocyten, terwijl bovendien resten van segmentkernige leucocyten hier en daar tussen de opeen gepakte erythrocyten gevonden worden. Deze reuzencellen houd ik voor macrophagen. Aan de rand van de necrosehaardjes, ook echter onafhankelijk hiervan, komen bloedingen voor.

De hoeveelheid bindweefsel in dit celrijke weefsel is in de meeste stukjes gering. Slechts om de wat grotere bloedvaatjes ligt enig bindweefsel; in een enkel stukje ligt een iets breder bindweefselstrookje.

Beenweefsel wordt hier en daar aangetroffen in de vorm van kleine, brokkelige stukjes, geheel omgeven door velden gezwollen histiocytair cellen. Slechts een enkel plekje toont een ijl netwerk van dunne beenbalkjes. Tussen de beenbalkjes bevindt zich bindweefsel, dat meest tamelijk celarm is. Op een paar plaatsen echter ligt het boven beschreven celrijke granulatiweefsel tegen de beenbalkjes aan, welke dan door dit granulatiweefsel aangetast worden. Verschijnselen van beenaanmaak worden niet gevonden. Bij bekijken van het praeparaat met sterk vernauwd diafragma is het mogelijk om enkele langwerpige kristallen met spitse punten te zien. Deze kristallen liggen vooral aan de rand van de necrosehaardjes. Duidelijke beelden zijn te verkrijgen door eerst de coupe te kleuren met carbol-fuchsine en, na ontkleuring met zwavelzuur, vesuvine toe te voegen. Dan komen de kristallen duidelijk uit door hun paarse kleur tegen een licht bruine achtergrond. De kristallen zijn niet dubbelbrekend. Hun vorm komt geheel overeen met die van *Charcot-Leyden*.

Daar in het antwoord aan Dr J. de Graaf de diagnose lymphogranuloom mogelijk werd geacht, exstirpeerde de chirurg W. E. Jak enkele kliertjes uit de linker lies op 10-6-1939.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. De toegezonden lymphkliertjes zijn tot bijna 2 cm groot.

Microscopisch. De structuur van deze lymphkliertjes is verdwenen, op enkele kleine veldjes en smalle stroken na van lymphoid weefsel, tengevolge van een uitgebreide woekering van cellen met een bleek protoplasma en een tamelijk grote, eveneens bleke, onregelmatig ronde of ovale, ook niervormige of ingedeukte kern. Protoplasma en kern komen geheel overeen met die van de gezwollen histiocytair reticulumcellen, welke het grondpatroon van de granulaties in het mastoid vormen. De eosinophile leucocyten, welke diffuus verspreid of in groepjes tussen deze cellen liggen, zijn misschien iets geringer in aantal. De reuzencellen hebben de omvang van het protoplasma en dezelfde polymorphe rangschikking van de kernen. Necrosehaardjes zijn schaars; hun omvang is gering. Aan de rand van deze necrosehaardjes liggen enkele grotere en kleinere macrophagen, met erythrocyten en resten van leucocyten beladen.

Op 2-1-1940 werd het kind geopereerd wegens een zwelling boven een der schouderbladen. De operateur W. E. Jak vond een haard in het schouderblad.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch. Het toegezonden weefsel, dat werd ingesloten in celloidine, is celrijk. Het grondpatroon wordt gevormd door gezwollen histiocytair reticulumcellen. Meestal zijn deze cellen door enig kleurloos vocht wat uitelkaar gedreven. In de mazen liggen weer eosinophile leucocyten, reuzencellen en wat lymphocyten. Opvallend in deze weefselstukjes is de zeer uitgebreide necrose, welke soms slechts een smalle weefselstrook heeft gespaard. Het necrotische weefsel moet celrijk zijn geweest, want duidelijke schimmen van cellen of kernresten zijn vaak te zien. Hieronder bevinden zich vooral eosinophile leucocyten. De begrenzing van de necrosehaardjes is over het algemeen betrekkelijk vaag. In deze overgangszone liggen opvallend veel grote en ook kleinere reuzencellen, waarvan het protoplasma stampvol zit met erythrocyten en segmentkernige — vaak eosinophile — leucocyten en grotere of kleinere brokstukken ervan, bijvoorbeeld eosinophile granula. Deze macrophagen tonen allerlei overgangen naar de gezwollen histiocytair reticulumcellen,

waarvan het protoplasma hier en daar eveneens afbraakproducten van cellen bevat.

Tenslotte worden in het necrotische weefsel of aan de rand van de necrosehaardjes vrij veel grotere en kleinere kristallen aangetroffen, welke gelijken op die van Charcot-Leyden. Sommige liggen in de macrophagen. Deze kristallen zijn niet dubbelbrekend en kunnen met de carbol-fuchsine-vesuvinekleuring zeer gemakkelijk aangetoond worden.

21-7-1940. Wederom werd op de plaats, waar het kind in Januari 1940 was geopereerd, een eigenaardige, necrotische massa gevonden. Deze massa groeide volgens de chirurg W. E. Jak in de spieren.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch. In verschillende coupes ligt een celrijk weefsel. Het grondpatroon wordt weer gevormd door gezwollen histiocyttaire reticulumcellen, zoals in het vroeger verwijderde weefsel te zien was. Een enkele mitose wordt gevonden. Tussen de gezwollen reticulumcellen liggen eosinophile leucocyten, diffuus verspreid of in grotere, grillige haarden. Voorts zijn er veel reuzencellen en macrophagen. Tenslotte zijn er enkele lymphocyten en plasmacellen. Necrosehaardjes worden gevonden, maar hun omvang is niet groot.

De gezwollen histiocyttaire reticulumcellen liggen in velden, waarin soms een groot aantal capillairen met gezwollen endotheelcellen wordt aangetroffen. Scherpe grenzen tussen de histiocyttaire reticulumcellen en de gezwollen endotheelcellen zijn niet te trekken: het lijkt of ook de gezwollen endotheelcellen in het netwerk opgenomen zijn. In de naaste omgeving van deze bloedvaatjes liggen eosinophile leucocyten dicht opeengehoopt.

Plaatselijk zijn de gezwollen reticulumcellen door oedeem meer of minder sterk uiteen gedreven. De cellen krijgen dan een meer afgeronde vorm en verliezen deels het reticulair verband. Verscheidene van deze ronde cellen hebben een protoplasma, beladen met een bruine, korrelige massa. Naar macrophagen met erythrocyten en leucocyten, of met brokstukken hiervan, zijn allerlei overgangen te vinden. In het protoplasma van de veelkernige reuzencellen wordt hier en daar ook een bruinkorrelige massa aangetroffen. De kernen kunnen hierdoor op zij gedrukt worden. Behalve deze bruine massa zijn eveneens erythrocyten en segmentkernige leucocyten of brokstukken hiervan te vinden. Overgangen van reuzencellen zonder gefagocyteerde deeltjes naar macrophagen, stampvol brokstukken van cellen, zijn gemakkelijk aan te wijzen. Kristallen worden niet gevonden.

Het beschreven granulatiweefsel is niet scherp begrensd ten opzichte van het omgevende weefsel: het dringt op vele plaatsen met spitse uitlopers tussen de spiervezels en in het vetweefsel, waarin een heel netwerk om de vetcellen gevormd wordt. Het granulatiweefsel reikt tot tamelijk dicht onder de huid. In de subcutis vlak bij het granulatiweefsel liggen bloedvaatjes omgeven door een krans van cellen. Dit zijn overwegend eosinophile leucocyten; hiertussen liggen enkele histiocyttaire cellen.

Aan den clinicus werd thans bericht, dat de mogelijkheid van een maligne granuloom gering werd geacht. Veel meer deed het histologisch beeld denken aan dat van de ziekte van Hand-Schüller-Christian, ook al waren nergens ophopingen van lipoiden te vinden. Wegens deze suggestie werd het patiëntje zeer uitvoerig onderzocht. Het bloed leverde geen duidelijke afwijkingen op. Maar in het skelet werd naast de bestaande haarden nog één haard gevonden en wel in het rechter sleutelbeen.

Op 14-8-1940 werd door de chirurg W. E. J a k de haard in het rechter sleutelbeen, welke een holte bleek te bevatten, geopend en uitgeleefd.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch. Het verwijderde weefsel is zeer celrijk en bestaat uit een grondpatroon van gezwollen histiocyttaire reticulumcellen, zoals ook bij vorige onderzoekingen beschreven werd. Tussen deze cellen liggen veel eosinophile segmentkernige leucocyten. Reuzencellen zijn zeer schaars; slechts een enkele wordt gevonden. Macrophagen ontbreken. De necrose is zeer gering; slechts één klein necrosehaardje wordt aangetroffen. De bloedvaatjes zijn talrijk en vaak omringd door dichte ophopingen van eosinophile leucocyten. Zijn de endotheelcellen der capillairen gezwollen, dan is geen scherpe grens met de omgevende histiocyttaire reticulumcellen te zien. Enkele kleine stukjes brokkelig beenweefsel liggen verspreid tussen dit granulatiweefsel. Het been is grotendeels necrotisch. Het granulatiweefsel dringt hierin door. Tenslotte zijn er enkele stukjes beenweefsel met een tamelijk celarm beenmerg. Op enkele plaatsen dringt granulatiweefsel het beenmerg binnen. In deze gebieden tonen de beenbalkjes lacunes, waarin het granulatiweefsel ligt. Op één plaats liggen twee meerkernige reuzencellen dicht bij elkaar tegen een beenbalkje. Het protoplasma hiervan is bleek rood; de kernen zijn donker en klein.

Kristallen worden nergens aangetroffen.

Van het verdere beloop kan vermeld worden, dat het kind zich steeds gezond voelde. Nieuwe skelethaarden werden niet gevonden. Opmerkelijk was, dat diabetes insipidus ontstond. Door het opsnuiwen van hypophyse-achterkwab-hormoon werd gemakkelijk een normale diurese verkregen. Een anatomische oorzaak voor de diabetes insipidus kon klinisch niet gevonden worden.

Na hetgeen bekend is geworden over eosinophil granuloom, kan opgesteld worden als *Diagnosis anatomica*: Granuloma eosinophilicum partis mastoideae ossis temporalis dextri, in meatum acusticum externum penetrans. Granuloma eosinophilicum lymphoglandularum in regione inguinale sinistra. Granuloma eosinophilicum scapulae et claviculae dextrae.

Samenvatting.

Een meisje van 3 jaar en 4 maanden kwam wegens een loopoor rechts onder behandeling. In de uitwendige gehoorgang pulde een polypeuze massa uit. Achter het oor bevond zich een zwelling. De nervus facialis rechts was perifeer verlamd. Het mastoid was grotendeels verwoest door een granulatiweefsel, dat in de uitwendige gehoorgang doordrong, het middenoor opvulde en om de nervus facialis lag.

Histologisch bestond dit weefsel uit een grondpatroon van histiocyttaire reticulumcellen met talrijke eosinophile leucocyten. Ook kwamen veelkernige reuzencellen en macrophagen voor. Plaatselijk ging dit weefsel in necrose over. Hierin werden kristallen van Charcot-Leyden gevonden. Ook buiten de necroschaarden kwamen deze kristallen voor, maar veel minder talrijk. In enkele lymphklieren werd hetzelfde granulatiweefsel aangetroffen.

Hoewel het kind hierna zich geheel gezond voelde, ontwikkelde zich diabetes insipidus. Deze bestaat thans reeds enkele jaren, doch is gemakkelijk medicamenteus in bedwang te houden. Een anatomisch substraat voor deze diabetes insipidus kon klinisch niet aangetoond worden.

Aanvankelijk werd de aard der ziekte op grond van het histologisch beeld der proefexcisies met grote waarschijnlijkheid voor een maligne aandoening, en wel een lymphogranuloma malignum, gehouden.

Thans is na het opnieuw bekijken der coupes met zekerheid te zeggen, dat de aandoening eosinophiel granuloom van het skelet is geweest. Deze histologische diagnose wordt gesteund door het verdere beloop van de ziekte: na aanvankelijke volledige genezing, ontstond diabetes insipidus, welke echter de enigste klacht bleef.

Daar Lichtenstein en Jaffé vermoedden, dat eosinophiel granuloom van het skelet vroeger als zodanig niet herkend zou zijn, onderzocht ik een deel van het archief van het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen. Dit na-onderzoek omvatte de praeparaten, welke in de periode van medio 1936 tot medio 1941 vervaardigd werden. Hierbij vond ik twee gevallen, waarop nu de diagnose eosinophiel granuloom gesteld moet worden. Het ene van deze patiëntjes kon wegens vertrek niet opgespoord worden, zodat een na-onderzoek niet was in te stellen. Bij het andere patiëntje was dit wel mogelijk. Dit kind, dat in 1936 geopereerd was, bleek in 1947 geheel gezond te zijn. Omdat het kind zolang na haar — niet radicale — operatie gezond is gebleven, kan een maligne aandoening uitgesloten worden. Toch werd bij het histologisch onderzoek van het uit de skelethaard verwijderde weefsel aanvankelijk aan een maligne aandoening gedacht.

GEVAL 8. T 16455 (Groningen).

G.K., een meisje van bijna 3 jaar, werd 30-10-1936 opgenomen in de keel-, neus- en oorafdeling van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd: Prof. Dr C. E. Benjamins) onder de diagnose: otitis media chronica.

A n a m n e s e. Voor 14 dagen was het kind lastig geworden; 's nachts kreunde het. Eén week geleden begon het rechter oor te bloeden, later kwam er gele uitvloed. Het kind maakte toen de indruk koorts te hebben.

Clinisch onderzoek. Bij het onderzoek bleek het rechter oor af te staan. Achter het oor werd een pijnlijke, fluctuerende zwelling gevonden. In de gehoorgang bevond zich een prop granulatieweefsel. Uit de gehoorgang stroomde etter. Het verdere onderzoek leverde niets op.

Operatie. Onder aethernarcose werd het kind geopereerd op 31-10-1936. Operateur Dr E. Huizinga. Na de gewone huidsnede kwam, ter plaatse van de zwelling, slechts weinig etter te voorschijn. De zwelling werd veroorzaakt door een „verkazende” granulatiemassa, welke op het eerste gezicht de indruk van een tuberculeuze klier maakte. Bij verder zoeken bleek dit granulatieweefsel, via een groot defect in de corticalis van het mastoid, met een dergelijke granulatiemassa in het mastoid samen te hangen. Dit granulatieweefsel had het gehele mastoid tot één grote holte gemaakt. In de achterste wand van de gehoorgang bleek een defect te zijn, waardoor een prop granulatieweefsel zich in de uitwendige gehoorgang uitstrekte. Ook was de bovenste wand van de gehoorgang doorbroken en lag de koepelholte gedeeltelijk bloot, zodat reeds een natuurlijke radicaalholte ontstaan was. Dura en sinus lagen over een aanzienlijke afstand vrij; van de laatste was de vliezige wand met granulaties bedekt. De horizontale booggang en het facialiskanaal waren gaaf. De punt van het mastoid ontbrak. De grote holte werd met de scherpe lepel schoon-gemaakt en de wanden met de beitel bijgewerkt, tot de reeds gevormde radicaalholte volkomen glad was. Hierbij werden hamer en aambeeld verwijderd. Achter de horizontale booggang gingen granulaties ver naar binnen, langs de achterwand van het rotsbeen; deze granulaties werden voorzichtig zoveel mogelijk opgeruimd. De granulatieprop in de uitwendige gehoorgang werd eveneens verwijderd. Na spoelen met waterstofperoxyde werden vioform-tampons in de operatieholte en in de uitwendige gehoorgang gebracht. De wond werd open gelaten.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. Een aantal kruimel- tot rijstkorrelgrote, grijze en bloederige weefselstukjes in formaline werden ontvangen.

Microscopisch. Voor histologisch onderzoek staat mij nu ter beschikking één praeparaat met twee weefselstukjes van ongeveer 1 cm lang en $\frac{1}{2}$ cm breed. Eén der stukjes is aan een der einden met niet verhoornend plaveiselepitheel bedekt. Beide stukjes zijn opgebouwd uit celrijk granulatieweefsel, waarin vrij veel dunwandige bloedvaatjes met een gezwollen endotheelbekleding liggen. Het granulatieweefsel bestaat voornamelijk uit cellen met onregelmatig ronde of ovale, soms niervormige kernen. De hoeveelheid chromatine is matig. De grootte van de kernen is tamelijk constant. Mitoses komen sporadisch voor. Het protoplasma is soms bleek, soms iets donkerder van kleur. De hoeveelheid is meestal niet groot. De cellen hebben vaak een ronde vorm. Duidelijke uitlopers van het protoplasma, waardoor de cellen met elkaar samenhangen, zijn slechts hier en daar te zien. Op vele plaatsen liggen de cellen als het ware los in een eiwithoudend vocht, dat op enkele plaatsen in vrij grote hoeveelheden voorkomt. Enkele reuzencellen met één, twee of meer kernen worden aangetroffen. In het protoplasma bevinden zich soms eosinophile korrels. Opvallend zijn verder eosinophile leucocyten, welke overal, hetzij afzonderlijk, hetzij in groepjes liggen. De kern is bijna altijd gesegmenteerd. Macrophagen zijn er enkele. Het protoplasma bevat eosinophile granula en resten van cellen en kernen.

Terwijl in 1936 de diagnose chronische, niet-specifieke ontsteking werd gesteld, is het thans duidelijk, dat de afwijking granuloma eosinophilicum is geweest, dat een groot deel van het mastoid vernield had en in de uitwendige gehoorgang was doorgedrongen.

B e l o o p . Na de operatie koortste het kind gedurende een week tot 38° C. De wond granuleerde goed.

12-12-1936. Weke granulaties werden uit de wond verwijderd. Bij onderzoek in het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium bleken deze histologisch uit een niet-specifiek granulatiweefsel te bestaan. Van eosinophiel granuloom was niets te zien: er waren geen histiocyttaire cellen en eosinophiele leucocyten te vinden.

17-12-1936. De temperatuur was normaal.

4-1-1937. De wond granuleerde goed.

22-1-1937. Het kind kreeg diarree. Voor de behandeling van deze diarree ging het op 29-1-1937 over naar de kinderafdeling van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd Prof. Dr J. v a n L o o k e r e n C a m p a g n e). De oorzaak van de diarree bleek een rottingscatarrh te zijn. In de faeces bevonden zich wormeieren. Door een wormkuur werden vier ascarides afgedreven. Van het bloedonderzoek was de differentiële telling der leucocyten: 30% segmentkernigen, 1% staafkernigen, 1% eosinophielen, 1% basophielen, 64% lymphocyten, 3% monocyten.

Op 5-2-1937 werd het kind, tegen advies, mee naar huis genomen. Vertrek gezin naar Duitsland maakte na-onderzoek onmogelijk.

S a m e n v a t t i n g .

Een meisje, bijna 3 jaar oud, dat een week ziek was geweest, kreeg een loopoor en een zwelling achter het oor. Bij de radicaaloperatie bleek de zwelling veroorzaakt te zijn door granulatiweefsel, dat uit het mastoid uitpilde via een defect in de cortex. Het mastoid zelf was van binnen geheel met dit granulatiweefsel opgevuld, dat bovendien in de uitwendige gehoorgang doorgedrongen was en deels aan dura en sinus grensde. Histologisch bestond dit uit een grondpatroon van reticulumachtige cellen, waartussen veel eosinophiele leucocyten, in groepjes of verspreid. Veelkernige reuzencellen en macrophagen werden in geringe getale aangetroffen.

Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophilicum partis mastoideae ossis temporalis in meatum acusticum externum penetrans.

Na de operatie granuleerde de wond aanvankelijk goed. Ongeveer vijf weken na de operatie kwam pus uit de wond; de granulaties maakten een weke indruk. Het histologisch onderzoek hiervan toonde een niet-specifiek granulatiweefsel, waarin niets te zien was, dat wees op eosinophiel granuloom. Wegens een rottingscatarrh werd het volledig herstel nog enkele weken opgehouden.

Na-onderzoek was niet mogelijk, daar het kind niet meer opgespoord kon worden.

R.P., een meisje van 3 jaar, bezocht op 3-11-1936 de polycliniek van de chirurgische afdeling van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd Prof. Dr L. D. E e r l a n d), omdat zij met het rechter been hinkte. Op de röntgenfoto (plaat E, fig. 1) werd in het rechter femur ter hoogte van de trochanter maior een cyste gevonden. Deze cyste was ovaal van vorm: ongeveer $2\frac{1}{2} \times 2$ cm groot en strekte zich uit tot in het collum femoris. Aan de randen maakte het bot een verdikte indruk. In het distale deel van de cyste bevond zich een ovale plek van $1\frac{1}{2} \times 1$ cm, waar de opheldering zeer groot was. Het periost van de femurschacht leek aan de mediale kant verdikt. Wegens deze afwijking werd het patiëntje op 12-11-1936 opgenomen.

Uit de a n a m n e s e bleek, dat het kind een maand te voren op haar rechter been gevallen was. Aanvankelijk had ze nergens last van. Na één week werd het been gevoelig. Twee weken na de val was de pijn zo hevig, dat zij ervan hield. Zij heeft geen kinderziekten gehad. Het eten ging slecht. De groei was traag. Haar ouders zijn beide goed gezond. Er is nog een kind van 4 jaar, dat ook goed gezond is.

Bij o n d e r z o e k bleek het rechter bovenbeen aan de buitenkant iets meer te prominieren dan het linker. De kleur en de temperatuur waren normaal. Rechter en linker been hadden gelijke lengte. Bij het lopen werd het rechter been in lichte abductie gehouden, waardoor het kind iets mank liep. Het rechter bovenbeen aan de binnenkant was dikker dan het linker. Flexie, abductie en dergelijke bewegingen met het linker been waren iets ruimer mogelijk dan met het rechter.

Verder leverde het onderzoek, behalve iets vergrote tonsillen en enkele kleine kliertjes in de liezen, niets op.

O p e r a t i e. Op 18-11-1936 wordt onder chlooraethyl-aethernarcose het patiëntje geopereerd. Na een boogvormige snede om de trochanter maior wordt de huidlap los geprepareerd, de musculatuur gekliefd en het periost, dat verdikt is, opzij geschoven. Door wegbeitelen van de cortex wordt toegang verkregen tot een walnoot grote holte, welke bij palpatie aan de voorkant open blijkt te zijn. Dit is ongetwijfeld de $1\frac{1}{2} \times 1$ cm grote, opvallend sterke opheldering op de röntgenfoto. In de holte ligt een weke, bloederige massa, welke uitgelepeld wordt. Een spang uit de linker tibia wordt in de holte gelegd. Sluiting in lagen.

P a t h o l o g i s c h - a n a t o m i s c h o n d e r z o e k.

Macroscopisch. Enige doorbloede weefselstukjes werden ontvangen.

Microscopisch. De weefselstukjes bestaan uit een zeer celrijk weefsel, dat is opgebouwd uit cellen met een bleke, onregelmatig ronde of ovale, deels ingedeukte, tamelijk bleke kern, waarin soms een nucleolus. Het protoplasma is zeer bleek, de hoeveelheid gering en de begrenzing vaag. De cellen liggen dicht opeen. Op enkele plaatsen zijn deze door een kleurloze stof iets uit elkaar gedreven. Hier en daar komen mitoses voor. Tussen deze cellen liggen, dun gezaaid, eosinophile segmentkernige leucocyten. Plaatselijk, vooral rondom de betrekkelijk spaarzame bloedvatjes, zijn iets dichtere en grotere ophopingen van lymphocytachtige cellen, waartussen verscheidene wat grotere, ronde cellen en eosinophile leucocyten. Door de weefselstukjes loopt een enkel bindweefselshot, waarin plaatselijk, rondom de bloedvatjes, wat cellig infiltraat.

Slechts een paar kleine stukjes beenweefsel worden aangetroffen. Het beenweefsel maakt een necrotische indruk. Veeltkernige reuzencellen en macrophagen ontbreken. Oorspronkelijk, in 1936, werden de bleke cellen voor tumorcellen gehouden: de aandoening werd als een gezwel beschouwd, uitgaande van beenmergelementen, mogelijk een myeloom.

Op grond van de reticulaire kenmerken der cellen en van de eosinophile leucocyten kan de gevolgtrekking slechts zijn: *Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophilicum ossis femoris dextri*.

Beloop. Het postoperatieve beloop was ongestoord. Op de röntgenfoto van 26-11-1936 bleek de tibiaspang goed in de holte te liggen (plaat E, fig. 2). De cyste maakte een iets grotere indruk.

28-11-1936. Hechtingen verwijderd.

12-12-1936. Enkele waterpokken.

29-12-1936. Het was op de röntgenfoto nu heel duidelijk, dat de holte zich naar alle kanten uitbreidde, maar het meest distaalwaarts. De tibiaspang werd geresorbeerd. Het periost was vooral aan de mediale kant verdikt.

16-1-1937. Het patiëntje kreeg een „bekkenbeen loopgips”, dat na enkele weken weer afgenomen werd.

2-2-1937. De cyste was nog groter geworden (plaat E, fig. 3). De lengte was 5 cm. De grootste breedte was $2\frac{1}{2}$ cm. De bovenbegrenzing toonde beenverdichting. Het defect aan de voorzijde leek ook groter. Het periost was verdikt. De tibiaspang was verdwenen.

5-2-1937. Ontslagen.

N a o n d e r z o e k op de chirurgische polikliniek.

3-3-1937. De cyste was nog iets groter geworden. Toch mocht patiëntje voorzichtig wat gaan lopen.

22-7-1937. De cyste was nog even groot, maar door grotere opheldering en verdichting van de randen veel duidelijker te zien (plaat E, fig 4). Het periost was niet meer verdikt. Clinisch was de toestand uitstekend.

25-11-1937. Het lopen ging met een iets geabduceerd rechter been. De calcanei stonden in valgisstand; de voetgewelven waren doorgezakt. De mediale schoenzool moest $\frac{1}{2}$ cm verhoogd worden. De cyste begon zich op te vullen.

21-4-1938. De cyste was grotendeels opgevuld (plaat E, fig. 5). Er waren nog enkele kleine ophelderingen. Eén hiervan lag ter hoogte van de trochanter maior aan de mediale kant van het bot. Het leek of hier in de cortex een fractuurlijntje liep.

Nadat bij revisie van de coupe de diagnose eosinophiel granuloom gesteld was, werd op 27-5-1947 patiënt weer onderzocht. Daarbij werden geen afwijkingen gevonden.

Bloed: leucocyten 8400, met 1% eosinophielen, 77% segmentkernigen, 15% lymphocyten, 7% monocyten.

Op de röntgenfoto van het rechter femur was nog een zeer lichte verdikking en sclerosering van de cortex te zien.

S a m e n v a t t i n g.

Een meisje van 3 jaar kreeg, na een week te voren op haar rechter been gevallen te zijn, pijn in dat been en ging mank lopen. Het bovenbeen was aan de binnenkant wat dikker. De röntgenfoto toonde

in het femur, ter hoogte van de trochanter maior, een cyste met mogelijk een defect in de cortex. Bij operatie bleek de holte gevuld met een weke, bloederige massa, welke aan de voorkant de cortex doorbroken had. Het verwijderde weefsel had histologisch het beeld van een granuloom met veel reticulumachtige cellen en betrekkelijk weinig eosinophile leucocyten. Reuzencellen en macrophagen ontbraken.

Diagnosis anatomica: Het beeld is kenmerkend voor eosinofiel granuloom van het skelet in een jong stadium. Na de operatie werd de holte aanvankelijk langzaam groter, maar vulde zich na een jaar met been.

Anderhalf jaar na de operatie waren er nog enkele niet verbeende gedeelten. Patiënt heeft na de operatie nooit klachten meer gehad.

Na 11 jaar was het femur röntgenologisch vrijwel normaal.

SAMENVATTING VAN DE IN DE LITTERATUUR BESCHREVEN EN DE EIGEN GEVALLEN VAN EOSINOFIEL GRANULOOM VAN HET SKELET.

Na het overzicht van de gevallen van eosinofiel granuloom van het skelet, vermeld in de litteratuur, en de beschrijving van 9 eigen gevallen, kan van deze aandoening de volgende samenvatting gegeven worden.

Eosinofiel granuloom van het skelet is een haardvormige afwijking, welke solitair of multipel voorkomt.

Bij 60 patiënten werd een solitaire haard gevonden, bij 26 patiënten waren er meer dan één haard: zie tabel 1.

Praedilectieplaatsen zijn dus in de eerste plaats de schedel, vervolgens de onderkaak, het dijbeen, het bekken, de wervels en de ribben.

In 82 gevallen was het geslacht bekend. Het betrof hier 63 mannelijke en 19 vrouwelijke patiënten. Al waren enkele Amerikaanse onderzoekers bij leger of vloot werkzaam, toch is daarmee het overwegen van het mannelijk geslacht niet te verklaren. De getallen zijn echter nog te laag om conclusies te trekken.

TABEL 1

Localisatie van eosinophiel granuloom van het skelet.

Solitaire haarden 60 patiënten		Multiple haarden ¹⁾ 26 patiënten	
		40 haarden bij 21 patiënten	
Schedel	26	10	5
ribben	9	12	9
dijbeen	8	15	12
onderkaak	3	10	7
bekken	2	9	7
wervels	1	3	3
opperarm	3	5	5
schouderblad	2	2	1
scheenbeen	2	2	2
sleutelbeen	1	2	1
spaakbeen	0	2	2
kuitbeen	0	0	0
niet opgegeven	3		

De verdeling over de verschillende leeftijdsgroepen blijkt uit de hieronder staande tabel 2.

TABEL 2.

Leeftijd van patiënten met eosinophiel granuloom van het skelet.

Leeftijd	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-en ouder
<i>solitaire haarden</i>							
57 pat.	12	5	7	10	8	7	8
<i>multiple haarden</i>							
26 pat.	11	5	1	—	3	1	5
<i>totaal</i>							
83 pat.	23	10	8	10	11	8	13

De patiënten van 0—30 jaar zijn dus vrijwel gelijk aangetast, behalve de kleuters, die belangrijk vaker de afwijking tonen.

¹⁾ In enkele gevallen werden alleen opgegeven de delen van het skelet, waarin zich multiple haarden bevonden, maar niet het aantal haarden. In die gevallen rekende ik, dat er twee haarden waren. De cijfers in de tabel zijn dus niet te hoog.

Clinische verschijnselen.

Pijn is een der veelvuldigst voorkomende klachten. Vaak is deze pijn gering, maar bij enkele patiënten, zoals die van Kernwein en Queen, van Solomon en Schwartz en van Nuboer, was de pijn zeer hevig. Ontbreken van pijn of van andere klachten komt ook voor, zodat de haard dan, zoals in het geval van Green en Farber, slechts bij toeval gevonden kan worden. Door een bepaalde beweging of bij palpatie kan de pijn belangrijk toenemen. Soms verdwijnt de pijn, om na enige tijd weer terug te keren (Michael en Norcross).

Zwelling is het gemakkelijkst te constateren, indien het aangetaste bot dicht onder de huid ligt. Zo is bij localisatie in de schedel of in de ribben vaak de eerste klacht, dat er een „gezwel” is ontstaan. Maar ook kunnen haarden, welke door weke delen bedekt zijn nu en dan gepalpeerd (Solomon en Schwartz), of zelfs gezien worden (Lichtenstein en Jaffé).

Bij palpatie wordt soms fluctuatie aangetroffen (Hamilton c.s.; Anspach) of crepiteren (Green en Farber). Meestal wordt de zwelling als vast of hard beschreven. Temperatuursverhoging van de huid boven de zwelling vond ik eenmaal in de litteratuur vermeld (Mallory 1940), terwijl ook bij het eerste door mij beschreven geval (patiënt M.L., blz. 33) een twijfelachtige temperatuursverhoging aangegeven werd.

Pathologische of spontane fracturen komen niet zelden voor (Otani en Ehrlich; Shafiroff en Sheman; patiënt G.P., blz. 43). De genezingstendenz kan goed zijn, maar het is ook mogelijk, dat de skelethaard zich na de spontane fractuur nog meer uitbreidt (patiënt G.P., blz. 43).

De tijd, waarin de haarden ontstaan, kan verrassend kort zijn: binnen één of enkele maanden kunnen duidelijke haarden zich ontwikkelen (Green en Farber; patiënt G.P., blz. 43).

Door de localisatie wordt een deel der klinische verschijnselen verklaard.

Opvallend is het weinig voorkomen van neurologische symptomen bij de toch veelvuldige haarden in de schedel. Hoofdpijn komt nog het meest voor, soms gepaard met visusklachten (Hamilton c.s.); een doof gevoel in een der handen vond ik één maal vermeld (Hamilton c.s.).

Is het mastoid aangetast, dan kan een loopoor het gevolg zijn (patiënt A.J., blz. 46 en patiënt G.K., blz. 51) of de nervus facialis tijdelijk verlamd zijn (Bailey en Freis), terwijl tevens ver-

schijnselen van labyrinthprikkeling mogelijk zijn in de vorm van duizeligheid, misselijkheid en braken (Osborne c.s.).

Exophthalmus ontwikkelt zich bij haarden in het dak van de orbita (Ellen Wellensiek). Deze exophthalmus is soms pijnlijk (Wheeler).

Is de localisatie van de haard in femur of bekken, dan kan de patiënt mank gaan lopen (Lichtenstein en Jaffé; Green en Farber; patiënt G.P., blz. 43). Ditzelfde is ook mogelijk bij haarden in tibia of fibula.

Tanden kunnen los gaan zitten of uitvallen door haarden in de mandibula (Salman en Darlinton; Skorpil), waarmee tevens gingivitis gepaard kan gaan (Ellen Wellensiek). Ook een spontane fractuur van de kaak komt voor (Wassmund en Anders).

Door haarden in de wervels zijn ernstige neurologische afwijkingen mogelijk, bij voorbeeld verlamming der benen (Michael en Norcross).

Naast deze haardverschijnselen, komen algemene symptomen weinig voor. Koorts wordt zelden beschreven (Dundon c.s.). Het lichaamsgewicht kan, vooral bij hevige pijn, belangrijk dalen (Hamilton c.s.). Soms heeft de patiënt lichte anorexie. Bij het bloedonderzoek worden vrijwel steeds normale waarden gevonden. Dit geldt zowel voor het chemisch als het morphologisch onderzoek. Slechts een — meestal lichte — leucocytose (Green en Farber) en soms een eveneens lichte eosinophilie (Bass; patiënt M.L., blz. 33) worden nu en dan aangetroffen. Alleen de bezinkingssnelheid der erythrocyten kan duidelijk verhoogd (Engelbreth-Holm c.s.; patiënt M.L., blz. 33), en zelfs sterk veranderd zijn (patiënte G.P., blz. 43).

Het cholesterine-gehalte van het bloed is soms iets te hoog, maar regel is dit geenszins. Het calcium-, phosphor- en phosphatase-gehalte van het serum zijn steeds normaal.

Het röntgenonderzoek is een diagnostisch hulpmiddel, waarmee het wel mogelijk is een haard op te sporen, maar een zekere diagnose kan zelden gesteld worden. Door Osborne c.s. wordt het röntgenbeeld als volgt beschreven: „scherp begrensde, gladde, solitaire of multiple, cysteachtige ophelderingen, waarvan de wanden geen verschijnselen van primaire beenreactie tonen; meestal wordt de cortex niet aangetast of opgeblazen”. Deze beschrijving zal in een aantal gevallen opgaan. De uitzonderingen zijn echter zo talrijk, dat in een concreet geval het röntgenbeeld geen beslissing kan geven. Het opstellen van

een lange lijst van aandoeningen, welke voor de differentiele diagnose in aanmerking komen, gelijk Osborne c.s. doet, wijst reeds op de tekortkomingen van het röntgenonderzoek.

Een haard ontwikkelt zich in het merg, de structuur van de balkjes verdwijnt, zodat een opheldering ontstaat. De schors kan aan de binnenkant worden aangetast. Subperiostaal kan dan weer nieuw bot gevormd worden, maar ook is mogelijk, dat de cortex zeer dun wordt, zodat dan spontane fracturen kunnen ontstaan. Het periost kan soms wat gezwollen zijn en opgetild.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek is het enige diagnosticum, waarmee alle twijfel omtrent de aard der aandoening opgeheven kan worden. Een biopsie is daarom niet alleen gewenst, maar zelfs *noodzakelijk*. Deze noodzakelijkheid blijkt uit aandoeningen, welke bij verscheidene onderzoekers voor differentiele diagnose in aanmerking kwamen, bij voorbeeld osteogene en Ewing-sarcomen.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Bij biopsie wordt gevonden een grijs, grijsrood of grijsgeel, brokkelig of week granulatieweefsel.

Bij het histologisch onderzoek blijkt dit te bestaan uit een celrijk weefsel, dat is opgebouwd uit:

1. *een grondpatroon van reticulaire cellen*. Deze cellen hangen door fijne uitlopers van het protoplasma onderling samen. Het beste is dit te zien, indien zich enig oedeem tussen de cellen bevindt. Het protoplasma is bleek en van geringe omvang. Soms bevat het enkele korreltjes. De kern is licht onregelmatig rond of ovaal, ook wel gedeukt of niervormig. De hoeveelheid chromatine is meestal gering en beperkt tot de kernmembraan en enkele chromatinedraden. Eén, minder vaak twee nucleoli, worden geregeld aangetroffen. Mitoses zijn zeldzaam. Twee kernen in een cel zijn hier en daar te zien. Neemt de hoeveelheid oedeem tussen de cellen toe, dan worden de protoplasma-uitlopers verbroken en ronden de cellen zich af. Veel minder vaak komt voor, dat de tussenstof meer het beeld van collageen krijgt, zodat geleidelijk overgangen naar celrijk bindweefsel te zien zijn. De beschreven cellen zijn als histiocyttaire reticulumcellen te beschouwen.

2. *eosinophile leucocyten*. Deze liggen in de mazen van de reticulumcellen. Hun aantal kan, vooral perivascuair, zó groot zijn, dat het grondpatroon niet terug te vinden is. Het aantal kan ook gering zijn. De kern bestaat overwegend uit twee segmenten en heeft dus een brilvorm.

3. *veelkernige reuzencellen*. Deze lijken niet op die van Lang-

hans of Sternberg. Het aantal kernen kan meer dan 30 bedragen. De rangschikking van de kernen is zonder enige regel: deze kunnen centraal liggen, of perifeer in een krans of aan één kant in de cel opgehoopt. Het protoplasma hangt samen met dat der omgevende reticulumcellen. Phagocytose wordt niet vaak aangetroffen. De reuzencellen komen niet in alle gevallen voor.

4. *macrophagen*. Vooral in de omgeving van necrosehaardjes zijn deze cellen te vinden. Hun omvang is vaak die van een flinke reuzencel. In het protoplasma liggen allerlei kleine partikeltjes, tot gedeelten of zelfs nog volkomen gave eosinophile leucocyten toe. Evenals bij de reuzencellen zijn overgangen van phagocyterende reticulumcellen naar macrophagen te vinden.

5. *neutrophiele leucocyten, lymphocyten, plasmacellen*. Deze komen nu en dan in een klein aantal voor. Het gezichtsveld wordt er nooit door beheerst.

6. *necrosehaardjes*. De omvang kan zeer gering zijn. Necrose kan zelfs geheel ontbreken, maar ook uitgebreide necrotische gebieden zijn mogelijk.

7. *bloedingshaardjes*. Tussen de beschreven cellen liggen hier en daar kleine, zelden wat grotere bloedingshaardjes.

8. *bloedvaten*. Capillairen of praecapillairen zijn steeds te vinden, doch zelden in groot aantal. De endotheelcellen van de capillairen zijn soms gezwollen; een scherpe grens met de omgevende reticulumcellen ontbreekt dan.

9. *beenweefsel*. Enkele necrotische stukjes beenweefsel zijn hier en daar te vinden. Zelden is een sequester groot. Het beenweefsel, dat de haard omgeeft, reageert soms met de vorming van beenweefsel: talrijke osteoblasten omzomen dan de beenbalkjes.

10. *kristallen van Charcot-Leyden*. Deze zijn in enkele gevallen te vinden, vooral indien een hiervoor geschikte kleuring toegepast wordt (bij voorbeeld carbol-fuchsine-vesuvine, blz. 44). Hoe deze kristallen ontstonden, kon uit de histologische praeparaten niet opgemaakt worden. Voor de factor, welke volgens Samter naast de aanwezigheid van eosinophile leucocyten nodig is, werden geen aanwijzingen gevonden.

Het grote aantal cellen, dat in dit weefsel voor kan komen, maakt, dat de indruk van een granulatiweefsel ontstaat. Zijn er echter vrijwel alléén histiocyttaire reticulumcellen, dan kan het beeld gelijken op een maligne aandoening (Ahlström en Welin).

Door sommige schrijvers (Green en Farber) werd eosi-

nophiel granuloom in enkele stadia ingedeeld. Het aanvankelijk celrijke stadium met talrijke eosinophile leucocyten zou via een stadium, waarin alléén histiocyttaire reticulumcellen voorkomen, in bindweefsel overgaan. Anderen (Jaffé en Lichtenstein) denken eveneens, dat restitutio ad integrum mogelijk is. De waarnemingen in de litteratuur en van mijzelf laten niet toe hierover iets met zekerheid te zeggen.

Het bacteriologisch onderzoek leverde geen resultaten op (Green en Farber). Ook het zoeken naar vira was tevergeefs (Jaffé en Lichtenstein).

Prognostisch kan gezegd worden, dat de aandoening goedaardig is: reeds zijn patiënten beschreven, die gedurende tien jaar na de behandeling wegens eosinophiel granuloom van het skelet geheel gezond gebleven zijn (patiënt G.P., blz. 54). Sterfgevallen komen niet voor. Toch is de prognose niet volledig faust te stellen, daar, zoals elders in dit proefschrift uiteengezet zal worden, de klinische verschijnselen en de histologische beelden volkomen gelijk kunnen zijn aan die, welke nu en dan in het begin van de ziekte van Hand-Schüller-Christian en van Letterer-Siwe gevonden worden.

Van de therapeutische maatregelen worden chirurgische en radiologische het meest aangeraden. Bij heftige pijn kan chirurgisch ingrijpen onmiddellijk de pijn wegnemen (Solomon en Schwartz). Na het verwijderen van het pathologische weefsel kan de haard zich toch nog verder uitbreiden (patiënt G.P., blz. 54). Bestralen heeft soms succes. Men mag de genezing echter niet met volledige zekerheid aan de bestraling toeschrijven, daar spontane genezingen eveneens voorkomen.

Wegens de noodzakelijkheid van pathologisch-anatomisch onderzoek van het weefsel, acht ik chirurgisch uitkrabben van de haard, al of niet gevolgd door nabestraling, tot nu toe de beste behandeling.

HOOFDSTUK III.

EOSINOPHIEL GRANULOOM VAN DE HUID.

De belangstelling voor eosinophiel granuloom van het skelet is reeds dadelijk opvallend groot geweest, nadat eerst Otani en Ehrlich en even later Lichtenstein en Jaffé hun gevallen publiceerden.

Toch werden eosinophiele granulomen van de huid reeds eerder in de litteratuur vermeld, lang vóór de publicatie van deze onderzoekers.

Nanta en Gadrat stelden in 1937, tijdens een huidartsenvergadering, welke gewijd was aan huidafwijkingen bij granulomatoses, een patiënt voor onder de diagnose: „eosinophiel granuloom van de huid”. Daar deze patiënt geen skeletafwijkingen had, kan niet zondermeer gezegd worden, dat deze afwijkingen in huid en skelet identiek zijn. Als een bewijs hiervoor zou slechts kunnen gelden een patiënt met afwijkingen zowel in de huid als in het skelet, terwijl het histologisch beeld van alle haarden gelijk zou zijn aan dat van eosinophiel granuloom van het skelet.

Zulk een ideaal geval is evenwel tot nu toe nog niet in de litteratuur vermeld. Wel werd kort geleden een patiëntje, dat deze toestand zeer nabij komt, beschreven door Curtis en Cawley. Het was een meisje, dat acht maanden oud, een op seborrhoëische dermatitis gelijkende uitslag kreeg van het behaarde hoofd. Ongeveer te zelfder tijd verschenen er kleine, rode, afzonderlijke en samengroeiende papels op het zitvlak en om de genitalia en bovendien erythemateuze, pijnlijke, geërodeerde plekjes in de mond. De voetzolen en de huid tussen de tenen werden door een proces als dat om de genitalia aangetast. Ondanks plaatselijk aangewende therapie breidde het proces zich voortdurend uit. Toen het kind bijna $1\frac{1}{2}$ jaar oud was, waren er op palatum en de achterste helft van de tong kleine, grijswitte, circumscripte maculae. De huid van beide oksels toonde scherp begrensde, erythemateuze papels twee tot drie mm groot, met een nattend, granulomateus oppervlak. Papeltjes van één tot twee mm bevonden zich op de buikhuid en in de liezen. De vulva en de perianale streek

toonden een scherp begrensd, erythemateus, geïnfiltreerd proces met een nattend oppervlak.

Proefexcisies uit de huid van de rechter oksel, de buik en de perianale streek toonden histologisch een zeer celrijk infiltraat, voornamelijk in het corium gelegen, dicht tegen de epidermis aan. Eerst werd gedacht aan een maligne aandoening: een reticulo-endothelio-blastoma. Bij nader onderzoek echter bleken alle cellen van het infiltraat goed gedifferentieerd te zijn.

Er waren zeer veel histiocyten met wisselend veel eosinophile leucocyten. Daar het beeld veel geleek op dat van eosinophiel granuloom van het skelet, werd het oordeel van enkele ter zake deskundigen, onder wie S. F a r b e r, gevraagd. Het eenstemmig oordeel luidde, dat het histologisch beeld van de toegezonden huidcoupes geheel overeenkwam met dat van eosinophiel granuloom van het skelet en met afwijkingen, welke bij de ziekte van Letterer-Siwe gevonden worden. Door dit oordeel werd het skelet in het onderzoek betrokken, iets wat anders niet gebeurd zou zijn, daar het kind geen enkele klacht had in die richting. Bij het röntgenonderzoek van het skelet werd gevonden een destruerende haard in het axillaire gedeelte van de tweede rechter rib, met zwelling van de hierop liggende weke delen. Een dergelijke destruerende haard lag in het ilium en in het rechter mastoid. Van deze skelethaarden werden geen proefexcisies genomen.

Gedurende haar opneming was het patiëntje vrij van koorts. De lever en de milt waren niet te voelen, maar er waren een paar kleine, niet pijnlijke lymphklieren in de hals en in de liezen. Het herhaaldelijk onderzochte bloed toonde geen afwijkingen, behalve toxische korreling van de neutrophiele segmentkernige leucocyten en een bezinkings-snelheid van 27 mm na 1 uur. Er waren geen eosinophile leucocyten in het bloedbeeld. Aspiratie van beenmerg uit de tibia leverde niets op. De reactie van K a h n was negatief. De urine was zonder bijzonderheden. Therapeutisch werd röntgenbestraling toegepast, zowel op de skelethaarden als op de huidafwijkingen. Dosering: skelet 500 r.e., door 0,5 mm koper en 1,9 mm aluminium; huid: 300-600 r.e., zonder filter, verdeeld in doses; mondholte: 1500 r.e., door 0,5 mm en 1,0 mm aluminium, in verdeelde doses over een tijd van verschillende maanden.

De skelethaarden genazen geleidelijk, doch geheel. De huidafwijkingen waren na een aantal maanden bijna genezen.

Het is jammer, dat er geen proefexcisie gedaan is uit één der skelethaarden. Daar het kind geen enkele last van deze botafwijkingen had, zal een dergelijke ingreep den behandelenden artsen niet verantwoord geleken hebben.

In de 66ste jaarlijkse vergadering van de American Dermatological Association werd in de discussie, na de voordracht van Lewis en Cormia, dit patiëntje vermeld. Naar aanleiding hiervan vertelde Netherton, dat hij een kindje van 3 maanden met eosinophiel granuloom in de lies had gezien. Er waren skelethaarden in het rechter schouderblad, de 5e rib en de 11e thoracale wervel. Het kind was geboren met een papulaire eruptie. Toen het drie maanden oud was, bestonden de huidafwijkingen uit een gering aantal, maar allemaal erwtgrote, gladde, iets schilferende, rode papels, die niet pijnlijk waren. Verder onderzoek was niet mogelijk. Drie weken later was de eruptie verdwenen; pokkenachtige littekens waren overgebleven. De skelethaarden namen af in omvang na röntgenbestraling. Een histologische beschrijving van de huidafwijking in de lies werd niet vermeld. Opmerkelijk is in dit geval, dat het kind met een papulaire eruptie geboren werd.

Dat dit toch een geval van eosinophiel granuloom van skelet en huid is, lijkt ons wel waarschijnlijk, al is de leeftijd van de patiënt merkwaardig. De aandoening kan als een congenitaal eosinophiel granuloom beschouwd worden.

Reeds in 1942, vóór de mededeling van Curtis en Cawley, had Skorpil een patiënt beschreven met een huidafwijking in beide liezen. Een zekere diagnose kon hij toen niet stellen; hij beschouwde de afwijking als een ongewone vorm van huidreticulose. Toen hij later de litteratuur van eosinophiel granuloom van het skelet had bestudeerd en daarvan ook zelf gevallen had onderzocht, kwam hij tot de conclusie, dat deze patiënte eosinophiel granuloom van de huid gehad had.

Het betrof hier een vrouw van 26 jaar bij wie, tijdens behandeling wegens gonorrhoe, in de beide liezen eigenaardige, wratachtige excrescenties gevonden werden. Na excisie bleek histologisch, dat direkt onder de hyperkeratotische epidermis, gepaard met parakeratose en acanthose, een celrijk infiltraat in het corium lag. Talgklieren en haarfollikels waren verdwenen. Het infiltraat bestond uit ovale of polygonale, dicht opeen gelegen, reticulaire cellen, met veel protoplasma en een ronde, ovale of gelobde, bleke kern. Reuzencellen waren schaars. Opvallend waren eosinophiele leucocyten, in groepjes of verspreid gelegen. Na zilverimpregnatie volgens T. Pap was een dicht netwerk van zwarte fibrillen om de afzonderlijke cellen te zien. Necrose en bindweefselhaarden ontbraken.

In de liezen bleven, na exstirpatie van de excrescenties, iets verheven, vlakke erosies bestaan, welke niet epithelialiseerden. Locale

noch algemene therapie vermocht de defecten te genezen. In het bloed werden geteld 10.500 leucocyten, met 9% eosinophielen. Milt, lever en lymphklieren waren niet vergroot. Een half jaar later werd een proefexcisie gedaan uit de nog steeds niet genezen defecten. Microscopisch toonde de huid een ulcus, waarvan de bodem bestond uit niet-specifiek granulatiweefsel.

In de ulcusbodem lagen enkele haardjes reticulumcellen, met er om heen veel eosinophielen en lymphocyten, een beeld, dat overeenkwam met de onder de epidermis gelegen infiltraten in de excrescenties.

Daar gedacht werd aan een blastomateuze woekering, werd patiënte bestraald. Nadat de defecten aanvankelijk nog wat groter geworden waren, volgde genezing na ruim een half jaar. Het aantal leucocyten was toen 5.600, met 8% eosinophielen.

Of het een locale aandoening of een ziekte van algemene aard was, kon toen niet uitgemaakt worden. De diagnose was: een ongewone vorm van chronische reticulose, eventueel histiocytose, van de huid.

In 1946 vermeldde Skorpil, dat de patiënte enkele jaren na het genezen van de huidafwijkingen in de liezen, gestorven was ten gevolge van confluërende bronchopneumonieën, zoals bleek bij de obductie, welke hij zelf had verricht. De littekens in beide liezen bevatten geen resten van de vroegere ziekte, ook microscopisch niet. Ook in geen der organen werd histologisch iets gevonden, dat leek op de vroegere huidafwijking. Deze afwijking werd daarom als zuiver lokaal beschouwd.

In hetzelfde artikel beschreef Skorpil nog een huidafwijking met een dergelijk histologisch beeld in de rechter uitwendige gehoorgang bij een jongen van bijna drie jaar. Sinds geruime tijd leed hij aan een deels necrotiserende gingivitis, toen in de rechter uitwendige gehoorgang een wratachtig vormsel ontstond. Het was met gaaf epitheel bedekt. Na verwijderen van het weefsel bleef een nattend defect over. De schedel toonde bij röntgenologisch onderzoek geen bijzonderheden. Het kind stierf thuis. Obductie was niet mogelijk.

Wegens de grote overeenkomst van localisatie en histologisch beeld wordt hierbij dadelijk aansluitend de patiënt van Wassmund en Anders vermeld. Het leeftijdsverschil is opvallend: het betreft een man van 78 jaar. Zijn afwijkingen gelijken echter in veel opzichten op die van de kleuter: jeukende polypen in de uitwendige gehoorgangen en een ulcus aan de onderkaak. De polypen bestonden uit een reticulum van grote, blazige cellen, waartussen, verspreid of in groepjes, eosinophile leucocyten lagen. Dit beeld komt geheel overeen met dat

van de skelethaarden bij twee andere patiënten van Wassund en Anders, die eosinofiel granuloom onder anderen van de mandibula hadden.

Tijdens het bewerken van eosinofiel granuloom van het skelet kwamen polypjes uit de uitwendige gehoorgangen van een kind ter onderzoek. De ziektegeschiedenis van deze patiënt volgt hier onder.

GEVAL 10. T 41493 (Groningen).

J. S. v. d. V., een jongen, geboren 7-5-1946, werd wegens een reeds lang bestaande, dubbelzijdige otitis media verwezen naar de kinderafdeling van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (hoofd Prof. Dr J. van Lookeren Campagne).

1e opneming. (9-1-1948 tot 26-2-1948). De rechtstreekse aanleiding voor de opneming is een zwelling vóór het linker oor. Het kind is hierdoor niet ziek. Behalve looporen heeft het jongetje sinds de zuigelingenleeftijd eczeem.

Status bij opneming. Op de borst en de rug bevindt zich een droog, schilferend, seborrhoeïsch eczeem. In hals, oksels en liezen zijn kleine kliertjes te voelen, in de linker oksel bevindt zich een wat groter kliertje. Er is een dubbelzijdig loopoor. Vóór het linker oor, op de rand van de onderkaak, bevindt zich een okkernootgrote, harde, niet fluctuerende, ronde zwelling. De huid is er goed over verschuifbaar. Het verdere onderzoek leverde geen bijzonderheden op.

12-1-1948. Het kind werd wegens de looporen naar de keel-, neus- en oorafdeling (hoofd Prof. Dr E. Huizinga) verwezen. Hier werd op 14-1-1948 gevonden, dat uit beide uitwendige gehoorgangen vrij veel vocht afgescheiden werd. De gehoorgangen zaten vol granulaties, welke vooral van de bodem van de gehoorgang uitgingen. Deze granulaties werden verwijderd.

19-1-1948. Nogmaals werden uit beide gehoorgangen granulaties verwijderd. Deze granulaties gingen uit van de wand van de gehoorgang.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. Op 19-1-1948 werden in één flesje enkele weefselstukjes uit de linker en rechter uitwendige gehoorgang toegestuurd.

Microscopisch. Na insluiten van het ontvangen weefsel in celloidine worden seriecoupes vervaardigd. Op verschillende plaatsen ligt een celrijk granulatie-weefsel met veel neutrophiele segmentkernige leucocyten. Ook kleine necrosehaardjes komen voor. De stukjes maken de indruk op verschillende plaatsen aan het oppervlak te ulcereren: hier liggen veel neutrophiele segmentkernige leucocyten dicht opeen.

Vooraf in één der stukjes bevindt zich een tamelijk groot, eveneens celrijk gebied. De cellen, welke hier liggen, hebben een betrekkelijk grote, onregelmatig ronde of ovale, ook wel duidelijk gedeukte kern. De hoeveelheid chromatine is betrekkelijk gering. In verschillende kernen is een nucleolus te zien. Mitoses of twee kernen komen niet voor. Een enkele cel is wat groter dan de anderen, maar reuzencellen worden toch nergens aangetroffen. Daar de cellen meestal vrij dicht opeen liggen, is de omvang van het bleke protoplasma gering. Op

enkele plekjes, bijvoorbeeld in de buurt van niet-specifiek ontstekingsweefsel, liggen de cellen door oedeem wat verder uiteen. Soms is te zien, dat het protoplasma der cellen onderling door uitlopers samenhangt. Is er veel oedeem, dan rondt de cellen zich af en liggen los. In het protoplasma worden geen vreemde partikels gevonden. Macrophagen ontbreken. Wel zijn er, zij het niet veel, eosinophile leucocyten. Deze liggen verspreid tussen de boven beschreven cellen, soms zelfs in een klein groepje. De kern van deze leucocyten is gelobd. Het aantal vaatjes is tamelijk groot. De eosinophile leucocyten tonen een geringe neiging om zich in de buurt der capillairen op te houden. Kristallen of dubbelbrekende stoffen, noch necrosehaardjes worden te midden van de in reticulair verband gelegen cellen gevonden.

Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophilicum meatus acustici sinistri et dextri.

Enkele dagen later werden wederom enkele kleine granulaties uit beide gehoorgangen verwijderd.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. In aparte flesjes werden enkele kleine weefselstukjes, afkomstig uit de linker en rechter uitwendige gehoorgang, ontvangen.

Microscopisch. De kleine stukjes zijn gedeeltelijk bedekt met regelmatig plaveiselepitheel dat soms duidelijke verhoorning toont. Vlak hieronder ligt celrijk weefsel, opgebouwd uit cellen, welke ook in de vorige weefselstukjes gevonden werden. Verschillen zijn er niet, alleen dat er enkele cellen twee kernen hebben. Er zijn ook weer duidelijke eosinophile leucocyten. De diagnose van 19-1-1948 kon dus bevestigd worden. Door de laatste proefexcisie bleek, dat de aandoening in de huid vlak onder het epitheel gezeteld is. Voor de volledigheid kan nog opgemerkt worden, dat in geen der proefexcisies beenweefsel gevonden werd.

26-1-1948. Het kind kwam weer op de kinderafdeling. Er was nog wat eczeem op rug en buik, het minst op de buik. Uit de oortjes vloeide nog stinkende afscheiding, vooral links.

3-2-1948. Bloedonderzoek: haemoglobinegehalte 74%; erythrocyten 4.470.000; leucocyten 13.200, met 1% jeugdvormen, 6% staafkernigen, 66% segmentkernigen, 25% lymphocyten en 2% mononocyten. Er waren 2% normoblasten. De bezinkingssnelheid was 16 en 39 mm na respectievelijk 1 en 2 uur. Het calciumgehalte van het bloedserum bedroeg 10 mgr%; de hoeveelheid phosphor 4,9 mgr%; phosphatase 6,4 eenheden van B o d a n s k y; cholesterine 203 mgr%. Eiwit spectrum: totaal 6,5 gr% met albumine: globuline = 4,8 : 1,7. Urine: albumen, reductie, aceton, indican alle negatief. In het sediment werden oxalaatkristallen aangetroffen. In de faeces waren geen ascariseieren te vinden.

Skeletfoto's in het Radiologisch Instituut door Dr S. K e y s e r vervaardigd, leverden geen afwijkingen op. Een goede foto van de kaak kon niet gemaakt worden.

10-2-1948. De uitvloed uit de oren was minder sterk. Het eczeem zag er rustig uit, alleen op de buik waren enkele minder mooie plekjes. Op de tong lag een dun wit beslagje. Verder toonde het slijmvlies van verhemelte en wangen en ook dat van de pharynx verscheidene speldeknoopgrote, geelwitte puntjes.

16-2-1948. Op de chirurgische polikliniek werd een proefexcisie uit de huid gedaan.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. De ellipsvormige proefexcisie uit de huid, welke in formaline werd opgestuurd, is $2\frac{1}{2}$ cm lang en 1 cm breed. De huid heeft een iets hobbelig oppervlak.

Microscopisch. (Plaat F). Vlak onder het huidepitheel bevinden zich enkele celrijke partijen. Waar de celrijke partij groot is, puilt het epitheel iets uit en maakt soms een versmalde, gerekte indruk. De verhoorning is normaal, alleen bevindt zich op een enkele plaats een groepje segmentkernige leucocyten tussen het stratum spinosum en corneum. Hier is dan een aanduiding van hyperkeratose te zien. De basale laag van het epitheel heeft zijn golvende loop vrijwel geheel verloren: papillen zijn verdwenen. Het genoemde celrijke weefsel bestaat uit cellen met een onregelmatig ovale of niervormige, soms onregelmatig ronde kern. De hoeveelheid chromatine is matig, zodat de meeste kernen een tamelijk bleke indruk maken. In verscheidene kernen ligt een nucleolus. De kernmembraan is vaak duidelijk te zien. Een enkele mitose wordt gevonden. Vrijwel alle cellen hebben niet meer dan één kern. Van enkele cellen is niet met zekerheid uit te maken of ze mogelijk twee kernen bevatten. Op één plaats wordt een reuzencel met een groot aantal dicht opeen gelegen kernen aangetroffen. De cellen hebben een matige hoeveelheid protoplasma. Op enkele plaatsen echter zijn de cellen door oedeem wat uiteengedreven. Goed is dan te zien, dat het protoplasma van de verschillende cellen door uitlopers samenhangt. Is de hoeveelheid oedeem groot, dan rondt de cellen hun protoplasma af. Het protoplasma maakt soms een iets korrelige indruk, duidelijke partikeltjes liggen er echter niet in. Kristallen of dubbelbrekende lichaampjes worden niet gevonden. Tussen deze cellen liggen verspreid enkele segmentkernige eosinophile leucocyten. Het aantal is gering. Er zijn op enkele plaatsen wat meer eenkernige, lymphocytachtige cellen, al is ook dit aantal betrekkelijk gering.

Het beschreven celrijke weefsel is matig vaatrijk. Het ligt vlak tegen het stratum basale aan. De uitbreiding naar de diepte is gering, maar over de breedte kan de uitgestrektheid vrij groot zijn.

Met de kleuring volgens Soedan III worden geen vetten aangetoond.

Diagnosis anatomica: Granuloma eosinophilicum cutis.

21-2-1948. De zwelling van de kaak is gelijk gebleven, uit de oortjes komt nog een geringe, stinkende uitvloed.

26-2-1948. Ontslagen.

14-5-1948. Het kind bezocht de polikliniek van de kinderafdeling. Voor een röntgenfoto van de kaak werd hij naar het Radiologisch Instituut verwezen. Dr S. Keyser adviseerde opname om te bestralen. De röntgenfoto van de schedel toonde een cyste links in de onderkaak.

2e opname (18-5-1948 tot 5-6-1948). Volgens de moeder ging het niet zo goed met het kind. De dikte van de kaak was niet verminderd. Wel had hij daar een kaakontsteking gehad. Na toedienen van een sulfa-paeraparaat was genezing gevolgd. De kies op de plaats van de ontsteking was daarna scheef in de mond komen te staan. Het eczeem op de rug is teruggekeerd. Het kind was de laatste tijd hongerig en vervelend. De eetlust was zeer gering. Hij sliep slecht en zeurde voortdurend.

Status bij opname. Het kind is bleek. Op de rug en het behaarde gedeelte van het hoofd bevindt zich een eczeem, dat jeukt, want, indien mogelijk, krabt het kind zich. In de oksels zijn kleine lymphklieren te palperen. De pols heeft normale kwaliteiten; er is respiratoire arhythmie.

De linker kaakhoek toont een duidelijke verdikking, welke vast aanvoelt en sinds de eerste opneming merkbaar is toegenomen. In de onderkaak staan de beide 2e praemolaren scheef, de kroon wijst naar mediaal. Bij auscultatie van het hart wordt een lichte systolische soufflé, vooral boven de punt, gehoord. Lever en milt zijn niet vergroot.

19-5-1948. Haemoglobinegehalte: 75%; erythrocyten 3.600.000; leucocyten 9600, met 4% eosinofielen, 2% staafkernigen, 32% segmentkernigen, 60% lymphocyten en 2% monocytën. Therapeutisch krijgt het kind vitamines A, C en D.

Van 24-5-1948 tot 3-6-1948 werden de kaak en de huid bestraald. De huid leek na de bestraling wat verbeterd. De zwelling aan de kaak was gelijk gebleven.

De algemene toestand was goed.

5-6-1948 Ontslagen.

Samenvatting.

Een jongen van 1½ jaar werd de eerste keer opgenomen wegens een dubbelzijdig loopoor en een zwelling van de linker kaakhoek. De huid van de romp toonde een eczeem, dat reeds lange tijd bestond. In de uitwendige gehoorgangen werden polypjes gevonden, waarvan het beeld overeenkwam met dat van eosinofiel granuloom van het skelet. Ditzelfde was het geval met een proefexcisie uit de huid. Huid en oren waren bij het ontslag vrijwel genezen. De zwelling van de kaakhoek was gelijk gebleven.

Daar deze zwelling na het ontslag toenam en de huidafwijkingen recideerden, werd de toen 2 jaar oude jongen weer opgenomen. De röntgenfoto van de mandibula toonde een cyste. Door bestralen gingen de huidafwijkingen terug. De toestand van de kaak veranderde niet.

Het bloed toonde, behalve een licht verhoogde cholesterinespiegel en een duidelijk verhoogde bloedbezinking, geen afwijkingen.

Zoals reeds vermeld werd, zijn er enkele gevallen van eosinophile granulomen van de huid beschreven vóór 1940. Bij het beoordelen of die gevallen zijn te vergelijken met de aandoening, welke ons bezig houdt, zijn, naast een goede histologische beschrijving, ook de klinische gegevens van belang.

Bij de tot nu toe besproken patiënten, waarvan we mogen aannemen, dat ze eosinofiel granuloom van de huid hadden, kwamen de volgende localisaties voor:

- 1) Hoofd, vooral het behaarde gedeelte.
- 2) Oksels.
- 3) Buik.

- 4) Rug.
- 5) Perianale streek.
- 6) Perivulvaire streek.
- 7) Tenen en voetzolen.
- 8) Liezen.
- 9) Uitwendige gehoorgangen.

Bovendien werden soms skelethaarden aangetroffen of afwijkingen van het mondslijmvlies.

De afwijkingen van het mondslijmvlies bij het patiëntje van Curtis en Cawley zouden ook wel als een uiting van eosinophiel granuloom beschouwd kunnen worden, evenals de necrotiserende gingivitis bij de jongen van 3 jaar, beschreven door Skorpil. Gevallen van gingivitis bij eosinophiel granuloom van het skelet zijn immers door verschillende onderzoekers vermeld (Skorpil, 2 ×; Thoma; Wassmund en Anders).

Daar eosinophiel granuloom op verschillende plaatsen gelocaliseerd kan zijn, zijn dus allerlei combinaties van deze localisaties in de huid met afwijkingen elders te verwachten. In dit opzicht valt dadelijk op de patiënt van Nanta en Gadrat, waarbij naast een huidafwijking in de perianale streek, waarop de diagnose eosinophiel granuloom van de huid was gesteld, reeds vroeger de tanden gingen loszitten en een necrotiserende gingivitis ontstaan was. Bovendien had de patiënt lichte diabetes insipidus.

Deze patiënt was een man van 21 jaar, bij wie twee jaar tevoren enkele tandelementen in de onderkaak los waren gaan zitten. Een paar maanden na de extractie daarvan zwol de gingiva van de gehele onderkaak en bloedde gemakkelijk. Om bijna alle tanden ontstond pyorrhoe, waardoor deze los gingen zitten. De röntgenfoto van de onderkaak toonde algemene decalcificatie. De locale behandeling bestond in tandextractie en curettage van de tandkassen, waarbij necrotisch beenweefsel verwijderd werd. De gingiva bleef gezwollen. De kleur was rood, plaatselijk livide. De swelling was onregelmatig, maakte soms een vegeterende indruk. De consistentie was elastisch. Na verloop van tijd ontstond periaanaal een scherp begrensde, circulaire, iets verheven huidafwijking met een diameter van ongeveer 10 cm. Het rode, wratachtige oppervlak was vochtig en toonde diepe, bloedende rhagaden, welke convergeerden naar de anus. De consistentie was stevig en het aanraken niet pijnlijk, in tegenstelling tot het rectale toucher, dat zeer pijnlijk was. Hierbij werd gevoeld, dat de wand van het onderste deel van de ampulla recti verhard was. Lymphklierzwellingen ontbraken.

Ruim 1½ jaar nadat de gingiva ziek geworden was, ontstond polydipsie en polyurie van 3 tot 4 L. per dag. Het soortelijk gewicht der urine was 1009. Door vochtbeperking of inspuitingen van hypophyse-achterkwab-hormoon was de polyurie te bestrijden. Verschijnselen van een intracraniele tumor ontbraken. Een röntgenfoto van de sella turcica toonde geen afwijkingen.

Bloedonderzoek: erythrocyten 5.084.000; leucocyten 6.200, met 76% segmentkernigen, 2% eosinofielen, 6% lymphocyten en 16% monoccyten. De reactie van Frei was negatief. Na een proefexcisie uit de perianale afwijking volgde hier enige verbetering.

Later echter ging patiënt weer achteruit. Nadat de anale streek enkele malen bestraald was, ontstond er opeens haemoptoe. In het bloederige sputum werden tuberkelbacillen aangetoond. Op de thoraxfoto waren subclaviculair, links en rechts, longafwijkingen te zien. Patiënt vertrok naar huis in een slechte toestand.

Het weefsel, dat door de proefexcisie verkregen was, werd deels in een cavia geïmplanteed, welke na 6 maanden stierf aan tuberculose. De rest werd histologisch onderzocht. De epidermis toonde acanthose en flinke hyperkeratose. In het corium lag een zeer dicht infiltraat, bestaande vooral uit lymphocyten, plasmacellen, kleine histiocyten en weinig granulocyten. Er was een opmerkelijke en constante weefsel-eosinophilie. Fibrose en reuzencellen van Sternberg ontbraken. Necrose was er nauwelijks. Na bespreking van de symptomen van lymphogranuloma malignum komen Nanta en Gadrat tot de conclusie, dat dit geval niet tot de atypische vormen van die ziekte behoort, maar een afzonderlijk ziektebeeld is.

De lichte diabetes insipidus, de tandafwijkingen en de perianale huidaandoening komen vrijwel alle voor bij authentieke gevallen van eosinofiel granuloom. Opmerkelijk is het overgrijpen op het rectumvlies. Al is de histologische beschrijving kort, de afbeelding, welke Nanta elders geeft, is zo kenmerkend, dat ik meen deze ziekte bij eosinofiel granuloom te mogen rekenen.

In de discussie na de voordracht van Nanta en Gadrat merkte Pautrier op, het geheel eens te zijn met de mening dezer sprekers en dat de patiënt, die hij zelf met Glasser en Labourgade voor enige tijd demonstreerde, een dergelijke aandoening had. Zij hadden toen geen zekere diagnose kunnen stellen. Wel waren zij overtuigd, dat de aandoening geen atypische vorm van lymphogranuloma malignum was. Bij deze patiënt, een man van 25 jaar, ontstonden op de perianale huid, maar ook op het rectum-slijmvlies, verruceuze, vegeterende, zich langzaam uitbreidende af-

wijkingen. De huidafwijkingen strekten zich tenslotte uit van het begin der bilplooï tot op het scrotum en naar lateraal over een deel der billen, vooral rechts. Ook in het rectum namen de afwijkingen in omvang toe. De reactie van Frei was zwak positief. De specifieke therapie tegen de ziekte van Nicolas-Favre hielp echter niet. Daar patiënt vroeger lues gehad had, maar zich hiervoor zeer ongeregeld had laten behandelen, werd antiluetische therapie toegepast. Hierdoor verergerden de klachten. Een proefexcisie van de huidafwijkingen toonde een dicht infiltraat van kleine histiocyten, plasmacellen en lymphocyten. Vlak onder de epidermis lagen veel eosinophile leucocyten, soms in banen. Segmentkernige leucocyten werden verspreid in het infiltraat aangetroffen. Hier en daar waren er necrosehaardjes. Bloedvaatjes waren talrijk. Drie maanden later waren in een proefexcisie geen eosinophielen meer te vinden.

De localisatie en het histologisch beeld van de afwijking zijn naar mijn mening afdoende redenen om hier de diagnose eosinofiel granuloom van de huid te stellen.

De patiënten van Nanta en Gadrat en van Pautrier c.s. leken volgens hen geheel op die van Freund. Daar zijn oorspronkelijke artikel niet bereikbaar was, kon ik slechts referaten en citaten — onder anderen van Weidman; Lewis en Cormia — raadplegen. De patiënt was een vrouw van 17 jaar, die sinds 6 jaar livide-rode infiltraties op de oogleden had en verder op de armen en de benen wrachtige knobbeltjes. In het bloed was eosinophilie van 22%, welke later terug ging tot 6%. Histologisch bestonden de huidafwijkingen uit een granulomateus infiltraat in het corium, dat bindweefselvezels, haarfollikels en zweetklieren vernielde. De samenstellende cellen waren lymphocyten, monocyten, histiocyten, mestcellen, reuzencellen en epitheloïde cellen en veel eosinophile leucocyten, vooral perivasculaïr. De bloedvaatjes toonden uitgebreide endarteriïtis, met hyaline degeneratie van de intima en van de adventitia. Uit de citaten kon ik niet met zekerheid opmaken of het geval werkelijk zoveel op die van Nanta en Pautrier geleek.

Evenals de beschrijving van de patiënt van Freund was ook die van Pasini niet voor mij bereikbaar. Volgens Wise en Sulzberger leek dit geval klinisch en histologisch op dat van de patiënt van Nanta en Gadrat. Het was een vrouw van 69 jaar, bij wie 8 jaar te voren een huidverdikking op het voorhoofd ontstond, welke zich langzaam uitbreidde tot de gehele linker helft van het voorhoofd en een deel van de rechter helft. Elders in het gelaat

waren nog een paar dergelijke, maar kleinere haarden. De epidermis er boven was gaaf. De kleur was cyanotisch en de consistentie vast elastisch. Er was een leucocytose van 11.600, met 41% eosinophielen.

Histologisch lag onder de gave epidermis, in het corium, een infiltraat van cellen met eosinophile granula en polymorphe kernen. Deze cellen waren, althans gedeeltelijk, van histioïde afkomst en plaatselijk ontstaan. De aandoening werd als een proliferatieve reticulo-endotheliose beschouwd met overwegen van de eosinophile elementen.

Het ontbreken van huidafwijkingen periaanaal en de gaafheid van de epidermis boven de verdikkingen zijn toch evenwel belangrijke verschillen met de afwijkingen van de patiënt van Nanta en Gadrat. Daar ook de beschrijving van het histologisch beeld te summier is, kan ik geen oordeel vellen over de aard van de ziekte.

Vrijwel geen verband met eosinofiel granuloom is aan te wijzen bij drie patiënten van Martinotti. Toch worden zij even vermeld, omdat zij in 1941 onder de diagnose eosinofiel granuloom beschreven werden. Zelf meende Martinotti, dat zijn patiënten door verschillende oorzaken ziek geworden waren. Het grote aantal eosinophile leucocyten was de enige reden, waarom hij deze drie patiënten tezamen beschreef. De overige morphologische verschijnselen, maar ook de clinische symptomen liepen sterk uiteen.

Zijn eerste patiënt was een soldaat met ulcera cruris, welke eerst na excisie genazen. Histologisch werden talrijke eosinophile ééncelliges segmentkernige leucocyten gevonden tussen leucocyten, plasmacellen en fibroblasten.

Als tweede patiënt vermeldt hij een jongen van 18 jaar, met een polymorph exantheem, koorts, miltvergroting en episkleritis. Het histologisch onderzoek van de huid toonde een infiltraat van neutrophiele leucocyten, plasmacellen, mestcellen en op de voorgrond tredende eosinophile leucocyten.

De laatste patiënt was een vrouw van 30 jaar, waarbij op de huid van de handruggen oedemen en grote blaren ontstonden. Het histologisch onderzoek ervan toonde, naast andere infiltraatcellen, ook eosinophile leucocyten.

Tijdens dezelfde vergadering, waarin Nanta en Gadrat hun patiënt voorstelden, besprak Lapière een patiënt van middelbare leeftijd, die 15 jaar lang geleden had aan een huidziekte, welke hij eosinofiel granuloom noemde. Op de huid ontstonden blaren en nattende plekken, welke na geruime tijd in littekens en sclereuze plekken overgingen. In een actief stadium toonden de huid-

afwijkingen histologisch talrijke eosinophiele leucocyten tussen onregelmatige reticulo-endotheliale cellen. Kort voor de dood waren de huidafwijkingen vrijwel alle gescleroseerd. Toen ontstonden multiple lymphklierzwellingen met koorts, leucocytose met 46% eosinofielen en niet te duiden longafwijkingen. Obductie was niet mogelijk.

Daar L a p i è r e bij de diagnose aarzelt tussen atypisch lymphogranuloom en mycosis fungoides laat ik dit geval verder buiten beschouwing.

Uit deze opsomming van gevallen, waarin de eosinophilie der huidafwijkingen zó aanzienlijk was, dat dit in de diagnose tot uitdrukking kwam, blijkt, dat het aantal gering is. Van dit geringe aantal gevallen kunnen slechts enkele op één lijn gesteld worden met het eosinophiel granuloom, zoals C u r t i s en C a w l e y en anderen dit beschreven.

Veel verandering is hierin niet gekomen, nadat het grote aantal publicaties over eosinophiel granuloom van het skelet de aandacht op eosinophiel granuloom in het algemeen had gericht.

Waarschijnlijk was het bestaan van eosinophiel granuloom van het skelet in 1942 nog niet bekend aan C e r u t t i (geciteerd door L e w i s en C o r m i a), toen hij onder de titel: „Il granuloma eosinophilo” een vrouw van 41 jaar beschreef met een knobbelige en ulcererende huidaandoening van het hele lichaam en een eosinophilie van 47% in het bloed. De huidafwijking was histologisch een granuloom met zeer veel eosinofielen. De vaatjes toonden endarteriïtis, zoals bij de patiënten van F r e u n d en P a s i n i. In de genito-crutale plooien leken de huidafwijkingen op luetische condylomen. Bovendien waren er gezwollen lymphklieren, waarop histologisch de diagnose lymphosarcoom werd gesteld.

De huid werd met goed resultaat bestraald. Het lymphosarcoom reageerde echter niet en leidde tot de dood. C e r u t t i zelf neemt hier twee ziekten naast elkaar aan. Of dit een huidafwijking is geweest, welke eosinophiel granuloom van de huid genoemd kan worden, waag ik wegens de geringe gegevens niet te beslissen. De eosinophilie in het bloed kan ook het gevolg van de maligne tumor geweest zijn. Hierop wezen nog eens voor enkele jaren I s a a c s o n en R a p o p o r t. Zeer waarschijnlijk is dit ook de reden van de eosinophilie in het bloed bij de patiënte van L e f è v r e, C o i r r e en L é v y - C o b l e n t z. Dit was een vrouw van 28 jaar, die in de huid verscheidene tot walnootgrote knobbels kreeg, waarvan het histologisch beeld eerst de indruk maakte van een granuloom, maar later als een kwaadaardig gezwel werd opgevat. Er was geen weefsel-eosinophilie in dit geval.

Collins beschreef een patiënt, waarbij de localisatie en het histologisch beeld van de huidaandoening de diagnose eosinofiel granuloom zeer waarschijnlijk maken. De overeenstemming, in vele opzichten, met de door Skorpil beschreven vrouw acht ik voldoende reden om met de diagnose eosinofiel granuloom van de huid in te stemmen. De patiënt was een vrouw van 38 jaar. In de linker lies ontstond in de tijd van twee maanden een circumscript week tumortje, dat donker rood van kleur was. Na excisie van de tumor werden bij histologisch onderzoek in het corium, vlak onder de epidermis, talrijke groepjes reticulumcellen gevonden, omgeven door en geïnfilteerd met eosinofiele leucocyten. Het verdere beloop werd niet vermeld.

Een der eerste keren, dat van dermatologische zijde verband tussen eosinofiel granuloom van de huid en van het skelet gezocht werd, was in een huidartsenvergadering, waarin Wigley een vrouw van 46 jaar demonstreerde, met een viertal tot één cm grote, bruine, geïnfilteerde haarden op neus en voorhoofd. Voor twee jaar had zij iets dergelijks gehad. Na excisie was toen genezing gevolgd. Nu toonde een proefexcisie in het corium talrijke met elkaar vervloeiende haarden van dicht opeen gelegen cellen, waaronder veel endotheliale cellen, deels tweekernig. Verder waren er veel eosinofiele en neutrofiele leucocyten en een paar plasmacellen. De diagnose van de patholoog anatoom was: chronisch infectieus granuloom. De reactie van Mantoux was, 1 : 10.000, sterk positief. Röntgenonderzoek van handen, voeten en thorax leverde niets op.

Wigley zelf dacht aan de mogelijkheid van een sarcoid. In de discussie meende Friendenthal, dat het histologisch beeld met de talrijke reticulo-endotheliale cellen (histiocyten) en eosinofiele leucocyten overeenkwam met eosinofiel granuloom van de huid. Daar hij verband vermoedde met eosinofiel granuloom van het skelet, stelde hij voor de patiënte in die richting te onderzoeken. Hierover staat verder niets vermeld.

Het klinische beloop en de geringe histologische gegevens doen twifelen aan de diagnose door Friendenthal voorgesteld.

Wigley zelf overwoog ook nog een sarcoid. Weidman voelde het meest voor erythema elevatum diutinum. Het geval is naar mijn mening te weinig kenmerkend en moet daarom niet bij eosinofiel granuloom gerekend worden.

In 1947 werden in de Februari-aflevering van the Archives of Dermatology and Syphilology drie grote artikelen over eosinofiele granulomen van de huid gepubliceerd door Weidman, door Lewis en Cormia en door Lever. Hierin wordt de literatuur

gerefereerd, het verband met eosinophiel granuloom van het skelet besproken en uitvoerig ingegaan op de differentiele diagnose.

Weidman spreekt over eosinophile granulomen van de huid. Dit meervoud gebruikt hij om hiermee aan te geven, dat er verschillende oorzaken voor deze afwijking zijn. Het is daarom ook gemakkelijk te verklaren, waarom van de door hem beschreven patiënten slechts twee voor een nadere bespreking in aanmerking komen. Eén er van was een man, 50 jaar oud, bij wie in de huid boven het rechter schouderblad een vast aanvoelende, ulcererende knobbel van 4×2 cm ontstaan was. De afwijking verdween na bestraling. Enkele maanden later ontstond een dergelijke knobbel op het linker been. Ook dit maal ging na bestraling de afwijking terug. Kort erop ontwikkelde zich een knobbelige ulceratie in het linker oor. Dadelijk toegepaste röntgenbestraling hielp niet, zodat na 5 maanden de gehele uitwendige gehoorgang volgwoekerd was.

Een proefexcisie toonde een ulcererende epidermis, waarin met Soedan III-kleuring vet was aan te tonen. In het aansluitende corium woekerden reticulo-endotheliale cellen, welke wisselend dicht opeenvoegden. Diffuus verspreid werden lymphocyten en eosinophile leucocyten aangetroffen. De laatste vormden soms micro-abscesjes. Verder lagen hier en daar grote cellen, voor een deel lijkend op cellen van Sternberg, welke Weidman hield voor monocyten met hydropische degeneratie. De patiënt werd opnieuw intensief bestraald, echter zonder succes, zodat het oor moest worden geamputeerd. Het röntgenonderzoek van het skelet had niets opgeleverd. De afwijking was blijkbaar niet radicaal weggenomen, want na enkele maanden was de fossa pterygomaxillaris volgwoekerd. De algemene toestand van de patiënt ging achteruit. Tien maanden na de amputatie van het oor kon nergens elders in het lichaam een afwijking ontdekt worden. Het bloedbeeld was normaal: leucocyten 6250, met 3% eosinophielen. De localisatie in de uitwendige gehoorgang doet denken aan het jongetje van bijna 3 jaar, beschreven door Skorpil. Een gekleurde reproductie van een coupe lijkt veel op eosinophiel granuloom: histiocyttaire cellen in een reticulair verband met in de mazen eosinophile leucocyten. Weidman noemt de aandoening aleucaemische reticulo-endotheliose met eosinophilie en lipoidosis. Daar niets vermeld staat over gezwollen lymphklieren of vergroting van lever of milt, lijkt mij deze diagnose slecht gefundeerd. De localisatie in het oor, de histologische beschrijving en de afbeelding zijn naar mijn mening belangrijke argumenten voor de diagnose eosinophiel granuloom van de huid.

De tweede patiënt van Weidman was een vrouw met een sinds één jaar bestaande ulceratie aan de vulva. In de bodem van het ulcus was een „tuberculoïde” reactie. Hieronder lag een zone met een opvallende infiltratie van segmentkernige eosinophiele leucocyten. Het „tuberculoïde” weefsel bestond uit dicht opeen gelegen „epitheloïde” cellen, zonder duidelijke miliaire haardjes. Ook waren er geen reuzencellen. Wel waren er enkele necrosehaardjes, maar hier lagen de „epitheloïde cellen” niet omheen, zoals dat bij tuberculose het geval is. Na excisie volgde genezing. Nog twee maal ontstond een ulceratie aan de vulva. Een proefexcisie uit het laatste ulcus toonde in principe hetzelfde beeld als bij het eerste, alleen deed dat beeld nog minder aan tuberculose denken, maar volgens Weidman veel meer aan aleucaemische reticulose met eosinophiele leucocyten.

Deze patiënte stelde hij op één lijn met die van Nanta en Gadrat. De publicatie van Curtis en Cawley was toen nog niet verschenen. De overeenstemming met het patiëntje van laatstgenoemden is veel groter. Ik houd de aandoening van de tweede patiënt van Weidman dan ook voor eosinophiel granuloom van de huid.

Van nog drie andere patiënten werden de ziektegeschiedenissen besproken. Uit de beschrijving is haast met volledige zekerheid te zeggen, dat hier andere ziekten in het spel zijn. Daarom zullen deze slechts kort vermeld worden. Het waren:

- a) Een vrouw van 38 jaar met sinds 7 jaar papels op armen en benen. Het histologisch beeld leek eerst op dat van de ziekte van Hodgkin met veel eosinofielen. Later echter was het beeld noch voor Hodgkin, noch voor eosinophiel granuloom kenmerkend;
- b) Een neger met knobbeltjes op de glans penis; het histologisch onderzoek toonde een vaatrijk beeld en talrijke eosinophiele leucocyten;
- c) Een vrouw van 26 jaar met plekken over het gehele lichaam; histologisch werden hierin wel eosinofielen, maar geen schuimcellen gevonden.

Verband tussen eosinophiel granuloom van de huid en van het skelet kon Weidman niet vinden. Mogelijk zou er via de ziekte van Letterer-Siwe en die van Hodgkin verband te leggen zijn.

Dat nergens abscessen gevonden werden, komt volgens Weidman, doordat eosinophiele leucocyten geen proteolytische enzymen produceren. Als bewijs voor de juistheid van zijn mening verwijst hij naar ontstekingsprocessen bij vogels, waarbij slechts verkazing of droge abscessen ontstaan, omdat deze dieren alléén eosinophiele

leucocyten hebben. Zij missen de neutrophiele leucocyten, welke de proteolytische fermenten produceren.

In het artikel van Lewis en Cormia wordt een man van 47 jaar beschreven, die sinds zijn veertigste jaar aan een chronische dermatophytosis van de voeten leed. Daar hij als kind en als jong volwassene gevoelig voor infecties was, werden de tonsillen verwijderd en de tanden en kiezen getrokken. Op 41-jarige leeftijd ontstond een klein, stevig, rose papeltje aan de binnenkant van de linker dij. Al gauw verschenen elders dergelijke papeltjes. De eerste papels verdwenen snel. Later echter groeiden deze veel langzamer, maar breidden zich uit tot plaques met een gegyreeerde vorm. Over het gehele lichaam ontstonden dergelijke papels. Eerst na weken genazen deze. Wordt de dermatophytose behandeld, dan exacerbeerden de huidafwijkingen. Van de huid van de voeten werd trichophyton purpureum geïsoleerd. Patiënt had een zeer sterke trichophytine-reactie, terwijl andere stoffen geen allergische reactie gaven. Een injectie van trichophytine veroorzaakte een exacerbatie van de huidaandoening. Op langdurige injecties van trichophytine volgde een vertraagde ontwikkeling der granulomen. Op sommige injectieplaatsen verschenen typische granulomen.

Er was eosinophilie in het bloed van 5 tot 13%, in het beenmerg tot 15%.

Door het nemen van proefexcisies in verschillende stadia der huidafwijking bleek, dat primair de kleine bloedvaten veranderden: endarteriitis. Hieromheen ontwikkelde zich een steeds dichter wordend perivasculaire infiltraat van lymphocyten, histiocyten, plasmacellen en enkele eosinophiele leucocyten.

Was de huidafwijking geheel tot ontwikkeling gekomen, dan werd een belangrijk deel van de cutis geïnfilteerd, maar de neiging tot perivasculaire rangschikking bleef, ook bij de sterk toegenomen eosinophielen. Bij genezing verdwenen eerst de eosinophielen, later de andere cellen. Na geruime tijd was er nog slechts een rest van de endarteriitis te zien en wat pigment. De epidermis toonde tijdens het gehele proces weinig opvallende veranderingen.

Lewis en Cormia meenden, dat het begin van de afwijking tevens het karakteristieke was, namelijk de veranderingen van de bloedvaten. Zij stelden de naam „eosinophiele perivascularitis” voor.

Deze patiënt werd enkele malen gedemonstreerd. Bij een van deze demonstraties stelde Wolf de vraag of er mogelijk verband was met eosinofiel granuloom van het skelet. In hun laatste publicatie gingen Lewis en Cormia hier niet verder op in. Zij zochten

de oorzaak van de huidafwijkingen in een allergische reactie. Histologisch vonden zij veel overeenstemming met periarteriïtis nodosa. Weidman meende in dit geval te doen te hebben met erythema multiforme perstans, een soort Loeffler-syndroom van de huid met periarteriïtis, waarbij veel eosinophiele leucocyten voorkomen.

Het is zeer waarschijnlijk, dat de huidaandoening allergisch is ontstaan. Voor eosinofiel granuloom zijn de histologische gegevens te weinig karakteristiek. Ook het klinische beeld pleit er niet voor. Daarom moet dit ziektegeval, naar mijn mening, niet tot eosinofiel granuloom van de huid gerekend worden.

De patiënte van Lever was een vrouw van 47 jaar met op de linker wang een paarse, soms iets geelbruine, geïnfiltreerde plek, met een middellijn van ruim 5 cm en scherp begrensde, onregelmatige randen. Deze plek was langzaam gegroeid uit een klein paars papeltje, dat 11 jaar geleden ontstaan was. Op de andere wang bevond zich een paarse plek van $2\frac{1}{2}$ cm middellijn. Deze had zich 7 jaar geleden ontwikkeld. In het bloed was de hoeveelheid cholesterine 278 mgr% en het eiwitgehalte 8,2 gr%. Het röntgenonderzoek van het skelet leverde niets op.

Enkele jaren tevoren was deze patiënte intensief bestraald, zonder enig succes. Een proefexcisie op de leeftijd van 44 jaar toonde een uitgebreid, celrijk infiltraat in het corium, dat deels duidelijk perivasculaire gerangschikt was. Het bestond uit eosinophiele en neutrophiele leucocyten, histiocyten, waarvan sommige phagocyteerden, enkele schuimcellen, fibroblasten, lymphocyten, hier en daar plasma-cellen en mestcellen. De eosinophielen overwogen. De capillairen en praecapillairen waren gedilateerd en hadden een gezwollen endotheelbekleding. Hieromheen lagen, tussen het infiltraat, gezwollen reticulumvezels. De epidermis was normaal. In proefexcisies, bij het laatste onderzoek, was het infiltraat in het corium door fibreus weefsel in eilanden verdeeld. Deze bestonden voornamelijk uit histiocyten en lymphocyten, slechts op enkele plaatsen overwogen eosinophielen en neutrophielen. In het protoplasma van vele dezer histiocyten bevonden zich vacuolen, granula en, evenals in de talrijke schuimcellen, dubbelbrekende deeltjes. Tussen de infiltraatcellen lagen veel gezwollen reticulumvezels, welke aan de randen der infiltraateilandjes in bindweefselfibrillen overgingen. De bloedvaatjes in de fibreuze partijen hadden deels verdikte, fibreuze wanden.

Twee diagnoses, namelijk eosinofiel granuloom van de huid en erythema elevatum diutinum, werden door Lever in overweging

genomen. Van deze laatste ziekte verzamelde L e v e r 20 zekere gevallen uit de litteratuur. Hij gaf er de volgende beschrijving van: Erythema elevatum diutinum is een zeldzame huidziekte, beginnend met papels en noduli, welke door samenvloeien zich tot grote plaques kunnen uitbreiden. De kleur hiervan is rood of paars, de consistentie week of iets vaster. Praedilectieplaatsen zijn de strekzijden der extremiteiten, vooral de huid boven de gewrichten. Hierop volgen het gezicht, de oren en het zitvlak. Meestal is het aantal haarden groot. Soms zijn er slechts één of twee. Blijven de plaques week, dan heet dit het H u t c h i n s o n - type. Worden ze hard, fibreus, dan heet dit het B u r y - type. Ook kunnen de plaques teruggaan. De plaques blijven één tot vele jaren bestaan.

Histologisch zijn er drie stadia. In het eerste stadium (H u t c h i n s o n - type) is er een dicht infiltraat, waarin neutrophiele, segmentkernige leucocyten overheersen. Verder zijn er lymphocyten, plasmacellen, histiocyten, fibroblasten en soms epitheloide cellen en mestcellen. Eosinophielen werden enkele keren gezien: bij één patiënt waren er veel. De capillairen zijn wijd en het endotheel is gezwollen. De perivasculaire reticulumvezels kunnen hyaline degeneratie tonen.

In het tweede stadium is het infiltraat verminderd en ligt het alleen nog perivascuair. Fibroblasten overheersen. Door beginnende fibrose wordt het infiltraat in eilandjes verdeeld.

In het derde stadium (B u r y - type) overheerst de fibrose. Het cellige infiltraat is sterk gereduceerd. De leucocyten zijn verdwenen. Vaak is er fibrose van de wanden der capillairen. Enkele malen werd phagocytose gezien.

Deze ziekte lijkt klinisch en histologisch veel op eosinophiel granuloom van de huid: in beide gevallen is er polymorphcellig granulatiweefsel. Bij het erythema elevatum diutinum komen echter zelden eosinophiele leucocyten voor. Ook schuimcellen en phagocytose ontbreken vrijwel altijd. Toch vindt L e v e r , dat er voldoende overeenkomsten in de klinische en histologische kenmerken van eosinophiel granuloom van de huid en erythema elevatum diutinum zijn om met de mogelijkheid van verwantschap rekening te houden.

Met zekerheid een diagnose te stellen bij de door hem beschreven patiënte durfde L e v e r niet. Hij bleef aarzelen tussen eosinophiel granuloom van de huid en erythema elevatum diutinum. Daar hij vond, dat het histologisch beeld in zijn geval ook veel leek op dat van eosinophiel granuloom van het skelet, voelde hij het meest voor de

diagnose: eosinophiel granuloom van de huid. Ook een verwantschap tussen eosinophiel granuloom van de huid en van het skelet werd door hem geopperd.

De histologische beschrijving van de huidafwijking bij deze patiënte zou, gezien de histiocyten en de eosinophiele leucocyten, voor eosinophiel granuloom mogelijk zijn. Echter op een der microfoto's blijkt, dat het polymorphcellig infiltraat niet vlak onder de epidermis ligt, maar hiervan gescheiden is door een strookje bindweefsel. Dit lijkt mij een belangrijke reden, naast de klinische verschijnselen, om de diagnose eosinophiel granuloom van de huid te betwijfelen. Daar komt nog bij, dat *Lever* meent, dat de door hem beschreven patiënte in veel opzichten overeenkomt met die van *Pasini* en die van *Wigley*. Daar ook bij die twee patiënten geen redenen gevonden werden om aan te nemen, dat de aandoening eosinophiel granuloom van de huid was, vind ik het in dit geval eveneens zeer onwaarschijnlijk.

Samenvattend zou ik dus van de volgende onderzoekers willen aannemen, dat zij een geval van eosinophiel granuloom van de huid beschreven hebben: *Collins*; *Curtis* en *Cawley*; *Nanta* en *Gadrat*; *Netherton*; *Pautrier* c.s.; *Skorpil* (2 maal); *Wassmund* en *Anders*; *Weidman* (2 maal). Hierbij komt dan nog één eigen geval (zie blz. 67).

De afwijking deed zich tweemaal voor als een knobbel in de lies en driemaal als een polyp in de uitwendige gehoorgang. Zweren aan de vulva werden bij een kleuter en een volwassen vrouw gezien. Bij twee patiënten bestonden uitgebreide verruceuze, nattende, perianale afwijkingen, overgrijpend op het rectumslijmvlies. Papeltjes in liezen en oksels en ook op de romp werden bij twee kleuters en bij een baby waargenomen. Bij een van deze laatste patiëntjes zaten de papeltjes ook op de handpalmen en op de voetzolen. De papeltjes kunnen afzonderlijk liggen of samenvloeien, terwijl het er boven gelegen epitheel kan schilferen. Enkele malen werd schilfering of seborrhoeachtige dermatitis van de behaarde hoofdhuid vermeld.

Bij histologisch onderzoek bleek, dat in de papillaire laag van de huid, dus vlak onder de epidermis, zich een celrijk granulatieweefsel bevond. Dit bestond voornamelijk uit histiocyttaire reticulumcellen. Tussen deze cellen lagen, meer of minder, eosinophiele leucocyten. Soms kwamen ook neutrophiele leucocyten, plasmacellen en lymfocyten voor. In enkele gevallen werden reuzencellen gezien. Schuimcellen waren slechts spaarzaam. Soms werden necrosehaardjes aan-

getroffen. Door het granulatieweefsel kon de epidermis geïnfilteerd of zó dun worden, dat er tenslotte een ulceratie ontstond.

Dit histologisch beeld komt dus in grote lijnen geheel overeen met dat van eosinophiel granuloom van het skelet.

In beide gevallen is er steeds een grondpatroon van gezwollen histiocyttaire reticulomcellen. De eosinophile leucocyten, de reuzencellen, de macrophagen en de necrosehaardjes komen bij beide voor, maar niet geregeld.

Bij enkele patiënten werden, behalve huidafwijkingen, ook veranderingen in het skelet gevonden of soms van de gingiva, zoals ook bij eosinophiel granuloom van het skelet kan voorkomen. Eén patiënt had, naast de huidafwijkingen, gingivitis en bovendien een lichte diabetes insipidus.

Dit alles te samen doet mij besluiten, dat eosinophiel granuloom van de huid en van het skelet één en dezelfde aandoening zijn, welke óf in de huid, óf in het skelet, maar ook bij één patiënt in beide kan voorkomen.

Eosinophiel granuloom bij dieren.

In de dierpathologie komt een aandoening van de huid voor, onder anderen bij de kat, welke door H e n r y en B o r y uitvoerig is beschreven. In een recent artikel zetten G u i l h o n, de G r a c i a n s k y en P a r a f uiteen, dat deze aandoening niet te vergelijken is met de gelijknamige aandoening bij de mens. Op grond van het litteratuuronderzoek sluit ik mij geheel bij deze laatste onderzoekers aan.

HOOFDSTUK IV.

HET VERBAND TUSSEN EOSINOPHIEL GRANULOOM VAN HET SKELET EN DE ZIEKTE VAN H A N D - S C H Ü L L E R - C H R I S T I A N (LIPOID GRANULOMATOSE).

Na de bespreking van eosinofiel granuloom van het skelet, dat, zoals in het vorige hoofdstuk uiteengezet is, ook in de huid gelocaliseerd kan zijn, zal ik trachten om het verband aan te tonen met de ziekte van H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n.

Eosinofiel granuloom is een woekering van reticulo-endotheliale of histiocyttaire cellen, waartussen eosinofiele leucocyten, reuzencellen, macrophagen en soms wat lymphocyten en plasmacellen liggen. Deze woekering komt in het skelet haardsgewijs voor, zowel solitair als multipel, waardoor belangrijke veranderingen kunnen ontstaan. In de huid of de slijmvliezen zijn de afwijkingen meestal veel kleiner. Daar de skelethaarden vaak genezen, is de prognose over het algemeen gunstig te noemen. Voor een uitvoerige beschrijving kunnen hoofdstuk I en II geraadpleegd worden.

De ziekte van H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n werd voor het eerst in het jaar 1893 beschreven door H a n d. Uit de titel van zijn opstel: „Polyuria and tuberculosis” blijkt duidelijk, dat H a n d de aard van de ziekte niet begreep. Ruim 20 jaar later volgden de beschrijvingen van S c h ü l l e r en C h r i s t i a n, waardoor de ziekte meer algemeen bekend werd. Als kenmerkend voor de aandoening werd de volgende trias beschouwd:

1. multiple defecten in de schedelbeenderen, waardoor het beeld van een landkaartschedel kan ontstaan,
2. exophthalmus van een of beide ogen,
3. diabetes insipidus.

Bij histologisch onderzoek van de schedeldefecten bleken deze geheel gevuld te zijn met een uit xanthoomcellen bestaand weefsel.

Reeds spoedig is opgevallen, dat deze trias niet altijd volledig aanwezig behoeft te zijn. In een monographie, geschreven in het jaar 1931, verzamelde F. H e n s c h e n een aantal gevallen van

xanthomatose, zoals deze de ziekte naar de xanthoomcellen noemde, en voegde drie eigen gevallen toe. Het casuïstische materiaal uit de litteratuur verdeelde hij in 8 groepen:

1. xanthomatose met skeletveranderingen, exophthalmus en diabetes insipidus; dus de kenmerkende trias voor de ziekte van Hand-Schüller-Christian;

2. xanthomatose met skeletveranderingen en exophthalmus, maar zonder diabetes insipidus;

3. xanthomatose met skeletveranderingen en diabetes insipidus, maar zonder exophthalmus;

4. xanthomatose met skeletveranderingen, maar zonder exophthalmus of diabetes insipidus;

5. xanthomatose met diabetes insipidus, maar zonder skeletveranderingen;

6. xanthomatose met groeistoornissen;

7. xanthomatose, eventueel xanthosarcomatose, zonder skeletveranderingen of diabetes insipidus;

8. xanthomatose van de huid bij kinderen en jeugdige volwassenen.

Van vrijwel alle patiënten, die gerekend worden tot groep 1, 2 en 3, kon ik de oorspronkelijke beschrijving bestuderen. Deze patiënten zijn alle, ook naar mijn mening, lijders aan de ziekte van Hand-Schüller-Christian.

Dit geldt ook voor de patiënten van Globig, Schotte en Chester van groep 4.

Van groep 5 kon ik slechts enkele originele publicaties bemachtigen. De patiënt van Pusey en Johnstone en die van Logan Turner, Davidson en White houd ik voor gevallen van de ziekte van Hand-Schüller-Christian. De korthed der referaten van de overige publicaties maakt slechts in enkele gevallen deze ziekte waarschijnlijk.

De twee gevallen van groep 6 waren onbereikbaar en de referaten te kort om een oordeel te vellen.

Bij groep 7 en 8 is misschien een enkel geval van de ziekte van Hand-Schüller-Christian ondergebracht. Voor zover naspeuring mogelijk was, kon ik geen enkel duidelijk geval vinden.

Het belangrijkste van het artikel van F. Henschen is, dat hij gewezen heeft op de mogelijkheid, dat deze ziekte onder tamelijk sterk uiteenlopende klinische beelden kan voorkomen. Daarom spreekt hij liever over xanthomatose, waarvan dan het syndroom van Christian met de bekende trias een onderdeel is.

De opvatting van F. H e n s c h e n is later door talrijke schrijvers bevestigd. Velen volgen zijn indeling tot en met groep 6; over groep 7 en 8 heerst strijd en verwarring.

De lijst van benamingen, waarmee deze aandoening wordt aangeduid, volgt hieronder.

H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n ' s e ziekte;
lipoid granulomatose;
xanthomatose;
lipoid histiocytose;
lipoidose, cholesterol type van S c h ü l l e r - C h r i s t i a n ;
gegeneraliseerde xanthomatosis van het S c h ü l l e r - C h r i s t i a n type;
algemene granulomateuze xanthomatose;
cranio-hypophysaire xanthomatose;
hypophysaire reticulo-endotheliose;
hypophyseal dysostosis;
Landkartenschädel of the Germans;
xanthomatosis generalisata ossium;
Hand'se ziekte;
lipoidosis cholesterinica granulomatosa (typus S c h ü l l e r - C h r i s t i a n).

Daar ik geneigd ben om de naam „ziekte van H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n ” te reserveren voor de gevallen, welke F. H e n s c h e n in zijn groep 1, 2 en 3 ondergebracht heeft, zal ik een keus uit de lange rij namen, welke overblijven, moeten maken. De naam „lipoid granulomatose” vind ik de beste, omdat het lipoid bij deze benaming zo duidelijk op de voorgrond treedt en omdat deze naam weinig verschilt van „eosinophiel granuloom”.

Een volledige beschrijving van lipoid granulomatose is in dit verband niet nodig. Slechts de voornaamste en belangrijkste verschijnselen zullen besproken worden.

Skeletafwijkingen staan op de voorgrond. Alle botten kunnen aangetast zijn, maar schedel, kaak, bekken, lange pijpbeenderen, wervels en ribben zijn praedilectieplaatsen. Röntgenologisch zijn het kleine, solitaire of multiple, deels samenhangende defecten, soms omgeven door een scleroserende zone. Spontane fracturen komen voor. Door röntgenbestraling kunnen de haarden verdwijnen; ook spontane genezingen worden waargenomen. Hierbij is restitutio ad integrum of soms een sclerotische resttoestand of alleen maar nieuwvorming van bindweefsel in het defect mogelijk. De haarden in de schedel doen zich vaak voor als builen op het hoofd. Zijn de femora of het bekken

aangetast, dan kan de patiënt mank gaan lopen. Door haarden in de wervelkolom kan een gibbus ontstaan.

Ook exophthalmie, één- of dubbelzijdig, is het gevolg van lipoid granuloom, waardoor de bulbus naar voren gedrongen wordt. Lipoid granuloom kan uitgaan van het achter in de orbita gelegen weefsel, van de benige orbitawand of van de dura.

Diabetes insipidus, waarbij wel tot meer dan 10 L. urine per etmaal geloosd kan worden, ontstaat, als lipoid granuloom zich in of om de hypophyse ontwikkelt. Dystrophia adiposogenitalis, achter blijven in groei, acromegalie en impotentie komen minder vaak voor. Deze afwijkingen kunnen eveneens door veranderingen van de hypophyse of van het hypothalamische gebied verklaard worden; de schedelbasis behoeft daarbij niet aangetast te zijn.

Uit bepaalde gevallen van exophthalmie en diabetes insipidus blijkt dus, dat lipoid granulomatose niet alleen tot het skelet beperkt behoeft te zijn.

Huidafwijkingen kunnen aangetroffen worden in ongeveer één derde der gevallen. Deze doen zich voor als kleine, gele knobbeltjes, als jeukende exanthenen, bestaande uit bruinrode knobbeltjes met schilfers bedekt, als pustulae of als ulcera. Ook een rash of petechiae komen voor. Het meest is de huid van de romp aangetast. Op het hoofd komt bij voorkeur een seborrhoe-achtige uitslag voor, welke droog en schilferend, maar ook nattend kan zijn.

In de longen bepaalt de uitgebreidheid van de woekering van het lipoid granulomateuze weefsel de symptomen. Het is aan de ene kant mogelijk, dat op de röntgenfoto diffuus slechts een klein aantal vlekjes gevonden wordt, terwijl de patiënt nergens last van heeft. Aan de andere kant kan een steeds erger wordende dyspnoe, welke tenslotte dodelijk belooft, het klinische beeld geheel beheersen. Bij de obductie wordt dan in de longen een zeer uitgebreide woekering van lipoid granuloom gevonden, of een resttoestand in de vorm van fibrose, waarin nog enkele granuloomhaardjes.

Lymphklierzwellingen komen niet zelden voor. Hoewel meestal weinig opvallend, kunnen deze soms in het klinische beeld de overhand hebben.

Lipoid granuloom in het mastoid kan naar de uitwendige gehoorgang doorbreken. Het aldus ontstane loopoor is in verscheidene gevallen het eerste symptoom der ziekte. Door uitgebreide woekering van lipoid granuloom in het os temporale komen verder doofheid en perifere facialisparalyse voor.

In de mondholte zijn gingivitis en losgaan zitten en uitvallen der

tanden veelvuldig voorkomende verschijnselen. De gingivitis kan primair zijn, maar ook secundair door het naar buiten doorbreken van een haard in de benige kaak.

In sommige gevallen is de lever vergroot, eventueel met icterus gepaard gaande, door lipoid granuloom in de driehoekjes van K i e r n a n, waarin ook, evenals in de longen een cirrhotisch proces kan aangetroffen worden.

Splenomegalie is ook mogelijk door diffuus of haardsgewijs woekeren van lipoid granuloom.

Het centraal zenuwstelsel is niet vaak de zetel van lipoid granuloom.

De thymus wordt echter wat vaker aangetast en kan zelfs belangrijk vergroot zijn, terwijl dan bij histologisch onderzoek al het prae-existente weefsel verdwenen blijkt te zijn.

De tonsillen, het peripelvine weefsel van de nieren, de maag en de darmen en het pancreas worden niet frequent door de ziekte getroffen.

Histologisch bestaat lipoid granuloom uit schuimcellen, waarin zich, naast neutrale vetten, dubbelbrekende stoffen bevinden. Behalve haardjes, welke uitsluitend uit deze cellen zijn opgebouwd, is ook een minder eenvormig beeld mogelijk: tussen de schuimcellen liggen dan, in groter of kleiner aantal, reuzencellen, histiocytair cellen, fibroblasten, lymphocyten, neutrophiele en eosinophile leucocyten. Ook bindweefselhaardjes komen voor.

Het bloedonderzoek levert weinig kenmerkends op. Anaemie is mogelijk. De bloedbezinking kan verhoogd zijn. Het quantitatief chemisch onderzoek op calcium, phosphor en phosphatase valt meestal binnen de normale waarden. Het cholesterinegehalte is soms enige tijd verhoogd of verlaagd om later weer normaal te worden.

In de lipoid granuloomhaarden is de verhouding cholesterine: cholesterine-esters gewijzigd. In normale weefsels is deze verhouding 2 à 4 : 1. Bij lipoid granulomatose is dit 1 : 3 à 5. De verschuiving is dus ten gunste van de cholesterine-esters. Ook de verhouding totaal cholesterine : lecithine, welke in normaal weefsel 1 : 1,8 bedraagt, is in de lipoid granuloomhaarden sterk veranderd ten gunste van het cholesterine en bedraagt 3 à 11 : 1.

De leeftijd van de patiënten ligt meestal tussen het 2e en 9e levensjaar. Toch kunnen ook kinderen van enkele weken en mensen in het senium het slachtoffer van deze ziekte worden. Voor het geslacht bestaat geen bepaalde voorkeur. Aanwijzingen voor erfelijkheid van de ziekte ontbreken.

Bij oppervlakkige beschouwing en vergelijking van enkele kenmerkende gevallen van eosinophiel granuloom van het skelet en van

de ziekte van Hand-Schüller-Christian zijn er slechts weinig punten van overeenstemming. De voorkeur van beide aandoeningen voor het skelet lijkt het enige wat in aanmerking komt.

Verschillen zijn daarentegen gemakkelijk aan te wijzen: het histologisch beeld, de localisatie in de inwendige organen, de diabetes insipidus om slechts enkele te noemen.

Bij nauwkeuriger bestuderen evenwel van een groot aantal gevallen van lipoid en van eosinofiel granuloom zijn deze verschillen toch niet zo groot.

In het skelet komen bij lipoid granulomatose geregeld een groot aantal haarden, vooral in de schedel, voor. Svenningsen vond bij een meisje van $4\frac{1}{2}$ jaar zelfs omtrent 50 schedelhaarden. Bij eosinofiel granuloom kan het aantal skelethaarden echter ook groot zijn. Farber (1941) vond er bij één patiënt 25! Als F. Henschen in zijn 5e groep patiënten onderbrengt, die „xanthomatose met diabetes insipidus, maar zonder skeletveranderingen” hebben, dan zullen er toch ook patiënten zijn met slechts enkele of één skelethaard. Zulk een patiënt beschreef Snapper: bij de obductie van een 53-jarige vrouw, die leed aan diabetes insipidus en exophthalmus, werden lipoid granuloomhaarden in het orbitale vetweefsel, in de hypophyse en in enkele andere weke delen gevonden. In het os sphenoidale werd de enige skelethaard aangetroffen. Terwijl dus bij deze vrouw, naast de solitaire skelethaard, verscheidene haarden in de weke delen werden aangetroffen, was bij één der patiënten van Dundon c.s. ook zelfs dit laatste niet het geval. Bij een vrouw van 36 jaar, die tengevolge van een hartlijden succombeerde, werd toevallig één haard lipoid granulomateus weefsel in het os sphenoidale gevonden. Merkwaardigerwijze werd deze skeletaandoening, ondanks het ontbreken van eosinofiele leucocyten, eosinofiel granuloom genoemd.

Uit deze gevallen, welke met andere aan te vullen zouden zijn, blijkt, dat het solitaire voorkomen van één haard in het skelet even goed mogelijk is bij lipoid granulomatose, als bij eosinofiel granuloom.

De skelethaarden kunnen bij beide aandoeningen dezelfde klinische verschijnselen geven, bij voorbeeld zwelling en pijn. De pijn kan zeer gering zijn of ontbreken. Ook spontane fracturen komen voor; Heine beschreef dit bij een patiënt met lipoid granulomatose; eosinofiel granuloom bij een van de eigen patiënten (G. P., blz. 43) veroorzaakte een spontane fractuur van het femur.

Voor de localisatie in het skelet geldt voor beide aandoeningen de volgende regel: alle botten kunnen aangetast worden, behalve die van handen en voeten.

Op deze regel is voor lipoid granulomatose één uitzondering en wel het geval van *Gerstel*, die bij een meisje van 2 jaar, dat hij uitvoerig kon obduceren, ook haarden vond in alle skeletdelen van handen en voeten. Of deze haarden eveneens klinische en röntgenologische afwijkingen hadden gegeven, stond niet vermeld. Tot nu toe zijn bij het röntgenonderzoek van het skelet bij patiënten met eosinophiel granuloom geen afwijkingen in het hand- en voetskelet gevonden. Daar obductiegevallen van dergelijke patiënten nog niet beschreven zijn, werden dus deze gedeelten van het skelet ook nog niet anatomisch onderzocht. Theoretisch lijkt het niet onmogelijk, dat op genoemde plaatsen eens eosinophiel granuloom aangetroffen zal worden.

De plaats van de haarden kan verschillende klinische verschijnselen verklaren. Mank lopen kan voorkomen, zowel door een lipoide als door een eosinophiele granuloomhaard in het bovenste gedeelte van het femur of in het bekken in de omgeving van het acetabulum.

Bevindt zich de schedelhaard in één der botten, welke de orbita begrenzen, dan ontstaat exophthalmus. *Wheeler* zag dit bij een man van 34 jaar door een solitaire eosinophiele granuloomhaard in het dak van de orbita. *Ellen Wellensiek* vond een lichte exophthalmus door een haard in de schedel, terwijl elders in het skelet multiple haarden gevonden werden, waaruit verschillende proefexcisies genomen werden, welke alle het beeld van eosinophiel granuloom hadden. Een essentieel verschil met exophthalmie bij lipoid granulomatose is niet aan te wijzen. Wel is bij laatstgenoemde afwijking de exophthalmus wel eens zó sterk, dat enucleatie van het oog nodig is (*Laband*).

Endocriene stoornissen vond ik in de litteratuur over eosinophiel granuloom van het skelet niet vermeld. Bij het eigen patiëntje *A. J.* (blz. 46) ontstond echter enige tijd na het begin van de ziekte diabetes insipidus. De patiënt van *Nanta en Gadrat* had eosinophiel granuloom van de huid met lichte verschijnselen van diabetes insipidus. In het skelet werden geen afwijkingen gevonden.

Daar huidafwijkingen bij lipoid granulomatose in een derde der gevallen voorkomen, staat een ruim vergelijkingsmateriaal met de nog weinige gevallen van eosinophiel granuloom van de huid ter beschikking. Het beeld der erupties van beide aandoeningen toont geen verschil wat de afzonderlijke papeltjes, ulcera en zo voort betreft. De localisatie verschilt echter wel: bij lipoid granulomatose zijn vooral hoofd en romp aangetast; eosinophiel granuloom heeft enige voorkeur voor oksels, liezen en de huid in de omgeving van de anus. Het eigen patiëntje *J. S. v. d. V.* (blz. 67) had echter eosinophiel granuloom

voornamelijk in de huid van borst en rug. Het enige geval van lipoid granulomatose met een perianale localisatie, overgrijpend op het rectumslijmvlies — evenals bij de patiënt van N a n t a en G a d r a t — vermeldt H e i n e. Zijn patiënt had talrijke haarden, zowel in het skelet als visceraal. De perianale localisatie was bij het overlijden genezen. Daar geen proefexcisie verricht werd, ontbreekt het histologische bewijs. Deze perianale afwijking ontstond tegelijk met andere verschijnselen van lipoid granulomatose, welke deels wel histologisch onderzocht konden worden. Omdat de patiënt bovendien ulcera in de liezen had met het beeld van lipoid granuloom, blijft haast geen twijfel meer mogelijk, dat de perianale aandoening ook een uiting van lipoid granulomatose is geweest.

Bij lipoid granulomatose kunnen de huidafwijkingen, welke in enkele gevallen, zoals in dat van P u s e y en J o h n s t o n e, het eerste symptoom van de ziekte waren, dus geheel genezen, gelijk bij de patiënten van H e i n e en van R o t h n e m, maar ook slechts tijdelijk, om later weer terug te komen, zoals gezien werd door F. H e n s c h e n; W ä t j e n en anderen. Dat dit laatste ook bij eosinophiel granuloom voorkomt, blijkt uit de ziektegeschiedenis van het eigen patiëntje J. S. v. d. V. (blz. 67). Dit kind had reeds als zuigeling een uitslag op de romp, welke aanvankelijk geheel verdween. Later kwam de uitslag weer terug.

Het enige geval van congenitale lipoid granulomatose, dat mij uit de litteratuur bekend is, werd beschreven door L a n e en S m i t h. Na aanvankelijke verbetering stierf het kindje zes weken na de geboorte met uitgebreide huidafwijkingen. Het patiëntje van N e t h e r t o n, dat eosinophiel granuloom van de huid had, maar ook skelethaarden, werd geboren met een papulaire eruptie. Zeer waarschijnlijk is dit dus congenitaal, even als bij het patiëntje van L a n e en S m i t h.

Zonder dat het os temporale is aangetast, kan de huid van de uitwendige gehoorgang de zetel van eosinophiel granuloom zijn. Deze plaats komt ook als enige localisatie in de huid bij lipoid granulomatose voor, waarbij dus eveneens het os temporale niet aangetast is. G r e i f e n s t e i n beschreef een vrouw, die, naast de trias: schedelhaarden, diabetes insipidus en exophthalmus, één oorpolyp had, terwijl verder de huid geen afwijkingen toonde. Histologisch was deze polyp lipoid granuloom. L e d e r e r, P o n c h e r en F a b r i c a n t vonden bij een kleuter een dergelijke oorpolyp, terwijl bovendien haarden in het skelet aangetroffen werden.

De longafwijkingen bij lipoid granulomatose kunnen ernstige, zelfs

het ziektebeeld geheel beheersende verschijnselen geven. Het belangrijkste symptoom is een langzaam toenemende dyspnoe. De benauwdheid kan door spontane pneumothorax plotseling veel heftiger worden. Een dubbelzijdige pneumothorax zagen Troxler en Niemetz bij een man van 35 jaar, die reeds lang ziek was. Laband Rowland; Thompson, Keegan en Dunn; Chester; Chiari en anderen beschreven patiënten, waarbij longfibrose de dood veroorzaakte. Het rechter hart was daarbij steeds hypertrophisch. Dodelijke afloop is echter geenszins altijd het geval, zoals blijkt uit de beschrijving van Currens en Popp van een 29-jarige vrouw, die verscheidene lipoid granuloomhaarden in het skelet had. De röntgenfoto van de longen toonde duidelijke fibrose. Er werd een localisatie van lipoid granulomatose in de longen aangenomen, al kon deze opvatting niet histologisch gecontroleerd worden. De localisatie in de longen is bij eosinophiel granuloom, in tegenstelling met die bij lipoid granulomatose, zeldzaam. Weinstein, Francis en Sprockin onderzochten een man van 31 jaar met in het skelet verscheidene haarden, waarvan het histologische onderzoek uitwees, dat de aandoening eosinophiel granuloom was. In beide longtoppen toonde de röntgenfoto een fijne, vlekkelijke tekening. Zowel de skelet-haarden, als de longen werden bestraald. Hierna gingen alle afwijkingen terug. Dit versterkte de opvatting van deze onderzoekers om de longafwijkingen als een viscerale localisatie van eosinophiel granuloom op te vatten.

In het beloop van lipoid granulomatose kunnen lymphklierzwellingen op de voorgrond treden. Zo begon bij een patiëntje van Freud, Grossman en Dragutsky de ziekte met zwelling der lymphklieren aan de hals, in de oksels en in de liezen. Ook bij het patiëntje van Robertson en Warren was dit het eerste symptoom van de ziekte. Helene Herzenberg zag, naast andere belangrijke afwijkingen, ook sterk gezwollen lymphklieren. Meestal echter zijn de lymphklierzwellingen niet zo dominerend. Bij eosinophiel granuloom echter vond ik slechts één geval, waarbij lymphklierzwellingen overheersten. Dit was een patiëntje van Freund en Ripp's. Veelvuldiger is het voorkomen van enkele gezwollen lymphklieren. Bij een der eigen patiënten (A. J., blz. 46), werd door den chirurg een lymphklier geëxstirpeerd, welke het beeld van eosinophiel granuloom had. Ook Schairer (1938) vond, naast een skelet-haard, een lymphklier met deze afwijking.

Looporen komen bij lipoid granulomatose vaak voor, tengevolge van het doorbreken van een hard in het os temporale naar de uit-

wendige gehoorgang. Deze aandoening kan het eerste symptoom van de ziekte zijn, zoals *Grady* en *Stewart* vonden bij een jongen van 5 jaar, die reeds 2 jaar een dubbelzijdig loopoor had, voordat de andere verschijnselen zich openbaarden. Iets dergelijks zag *Wood* bij een jongen van 1½ jaar. Ook later tijdens de ziekte kunnen de oren aangetast worden. Dit beschreef *Svenningsen* bij een meisje van 4½ jaar. Door grote uitgebreidheid van het ziekteproces in het os temporale, is doofheid een veelvuldig voorkomend verschijnsel. *Schotte's* patiëntje, een meisje van 9 jaar, was aan beide oren doof. Ook één oor kan doof zijn, zoals bij de patiënt van *Greifenstein*. In verscheidene gevallen is één der oren de enige localisatie van het ziekteproces. Dit vermeldde *Glatt* bij een man van 36 jaar, *Lehndorff* bij een jongen van 8 jaar en *Rosenwater* bij een vrouw van 50 jaar. De looporen kunnen gepaard gaan met verschijnselen van duizeligheid, misselijkheid, braken en facialisparalyse. Lipoid granuloom kan doorbreken tot in de uitwendige gehoorgang, waardoor, behalve een loopoor — zoals reeds opgemerkt werd — ook het beeld van een oorpolyp kan ontstaan. Deze polypen hebben dus een geheel andere oorsprong als de polypen, welke van de huid van de uitwendige gehoorgang uitgaan.

Bij eosinofiel granuloom zijn dezelfde oorafwijkingen als bij lipoid granuloom mogelijk. Zo vermeldt *Osborne* c.s. facialisparalyse, een afwijking, welke het patiëntje A. J. (blz. 46) ook toonde.

Afwijkingen in de mondholte bij lipoid granulomatose komen veelvuldig voor. *Lyons* en *Meyer* wezen hierop reeds jaren geleden, evenals *Sosman* en *Strong*. Door *Koch*, een tandarts in Duitsland, werd een proefschrift aan dit onderwerp gewijd. De verschijnselen in de mondholte bracht hij onder in vier groepen en wel:

- 1) kaakdefecten,
- 2) los gaan zitten en uitvallen der tanden,
- 3) ontstekingen,
- 4) uitslag van het mondslijmvlies.

Elk van deze afwijkingen kan op zichzelf staand voorkomen. Vaker echter zijn er twee of meer tegelijk. De kaakdefecten, welke zich voordoen als een zwelling en op de röntgenfoto als een cyste of een ontkalking, komen overeen met de skelethaarden. Spontane fracturen en dergelijke zijn daarom ook hier mogelijk. Vooral los gaan zitten en uitvallen der tanden noemt *Koch* een vroeg symptoom. Het vaak pijnloos beloop is opvallend. De ontsteking van het tandvlees, de gingivitis, kan geheel op de voorgrond komen te staan. *Koch* durft

niet te beslissen of de gingivitis primair kan zijn om dan secundair tand- en kaakafwijkingen te geven of dat door de kaakafwijkingen secundaire gingivitis ontstaat. De uitslag van het mondslijmvlies stelt hij op één lijn met de huidafwijkingen. Kaakdefecten, los gaan zitten en uitvallen der tanden en gingivitis wil K o c h het „syndroom der mondholte bij de ziekte van H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n” noemen. Het doel van zijn proefschrift beoogt om de tandartsen op dit ziektebeeld opmerkzaam te maken. Op de afwijkingen van het mondslijmvlies gaat K o c h niet diep in. Uit de litteratuur blijkt, dat deze afwijkingen vaak gering zijn in de weinige gevallen, dat ze voorkomen. Meestal worden enkele kleine, gele of geelwitte maculae aangetroffen, welke verder geen klachten geven; G r o s h e n S t i f e l vonden een zeer pijnlijke eruptie van de gingiva. E g l e r zag bij een jongen van 10 jaar uitgebreide xanthomateuze formaties op de gingivae en voorts gele afzettingen op het achterste deel van het verhemelte. Deze patiënt had ook diabetes insipidus. Het skelet werd niet röntgenologisch onderzocht. Tracheotomie wegens larynxstenose door xanthomen beschreven P u s e y e n J o h n s t o n e bij een man van ongeveer 20 jaar. Later verdween de stenose spontaan. De uitgebreidste afwijkingen vonden L o g a n T u r n e r, D a v i d s o n e n W h i t e bij een vrouw van 22 jaar, die onder verschijnselen van heftige dyspnoe overleden was. Bij de obductie van deze patiënt, die sinds drie jaar diabetes insipidus had, werden op tong, verhemelte, pharynx en larynx, maar bovendien in trachea en beide hoofdbronchi, gelige knobbeltjes gevonden. Deze knobbeltjes hadden stenose gegeven en dyspnoe veroorzaakt.

Bij eosinofiel granuloom komen dergelijke uitgebreide afwijkingen van het slijmvlies niet voor. Bij lipoid granulomatose zijn deze, zoals reeds opgemerkt is, ook een uitzondering. Bij een van onze eigen patiënten (J. S. v. d. V., blz. 67) waren op het slijmvlies van de mond en op dat van de pharynx kleine geelwitte vlekjes te zien. Ook C u r t i s e n C a w l e y zagen kleine maculae. De overige mondafwijkingen: kaakdefecten, los gaan zitten en uitvallen der tanden en gingivitis komen veelvuldig voor, zoals bijvoorbeeld in de gevallen van W a s s m u n d e n A n d e r s; S k o r p i l (1946); T h o m a; H a m i l t o n c.s.

In het voorgaande zijn afwijkingen besproken, welke zowel bij eosinofiel granuloom, als bij lipoid granulomatose geregeld voorkomen. Nu resten nog enkele afwijkingen, welke bij eosinofiel granuloom klinisch niet waarneembaar zijn en bij lipoid granulomatose over

het algemeen zelden worden aangetroffen. Spleno- en hepatomegalie komen nu en dan voor bij lipoid granulomatose, tesamen of afzonderlijk. Bij patiënten met eosinophiel granuloom kon, voor zover mij bekend, nog geen vergroting van deze organen geconstateerd worden. Dit geldt ook voor de thymus, welke vrij geregeld bij obductiegevallen van lipoid granulomatose vergroot blijkt te zijn. Verder zijn bij deze ziekte nog haarden gevonden in het peripelvine vetweefsel van de nieren, in de aorta, in het centraal zenuwstelsel, in de maag, in de darmen en in het pancreas. Wegens het ontbreken van obductiegevallen van patiënten met eosinophiel granuloom is een nauwkeurig onderzoek van deze organen vanzelfsprekend onmogelijk.

Het blijkt dus, dat van de aanvankelijk groot lijkende verschillen tussen eosinophiel granuloom en lipoid granulomatose niet veel overblijft, ja, dat zelfs eigenlijk geen principiële verschillen tussen deze twee ziektebeelden bestaan.

Daar de opsporing van overeenkomsten en tegenstellingen zich tot nu toe alleen tot de macroscopische afwijkingen heeft beperkt, is het thans noodzakelijk om ook de histologische beelden aan een nauwkeurig vergelijkend onderzoek te onderwerpen.

Het voor lipoid granulomatose kenmerkend histologisch beeld bestaat uit cellen met een schuimig protoplasma en een betrekkelijk kleine kern. Het protoplasma bevat vetsubstanties, welke deels dubbelbrekend zijn. De cellen liggen dicht opeen. De grenzen van het protoplasma van de xanthoomcellen, zoals *R o w l a n d* deze cellen noemde, zijn vaak goed te zien.

Bij eosinophiel granuloom is er een grondpatroon van reticulair gerangschikte, histiocyttaire cellen, waartussen meer of minder eosinophile leucocyten en ook reuzencellen, macrophagen en necrosehaardjes.

Evenals bij een oppervlakkige beschouwing van de macroscopische afwijkingen is het ook moeilijk om tussen deze beide microscopische beelden overeenstemming of verschil aan te wijzen. Bij bestudering van praeparaten, afkomstig van patiënten met klinische verschijnselen van lipoid granulomatose, blijkt echter, dat het boven beschreven histologisch beeld lang niet altijd goed gekenmerkt is of niet overal in de haarden voorkomt. Zo wees onder anderen *C h e s t e r* op het feit, dat in de haarden van xanthoomcellen ook nog reticulumcellen en histiocyten kunnen voorkomen. Bovendien vond hij, zij het in mindere mate, lymphocyten, fibroblasten en plasmacellen, voorts segmentkernige leucocyten, waaronder soms opvallend veel eosinophile leucocyten, reuzencellen en macrophagen. Dit weefsel met zijn

grote verscheidenheid van cellen lijkt dus veel op een granulatie-weefsel. Wegens de grote hoeveelheid lipoid ontstond de naam lipoid granuloom. S n a p p e r spreekt van lipoid granulomatose of xanthomatosis generalisata ossium.

Enkele van de bij lipoid granulomatose voorkomende celsoorten moeten iets uitvoeriger besproken worden.

Van de xanthoomcellen dacht F r a s e r, dat deze uit histiocyten en reticulumcellen ontstonden. Dit nam hij aan, omdat in zeer jonge granuloomhaardjes geregeld schuimcellen ontbraken. Ook bij wat oudere en grotere granuloomhaarden kwam dit voor. Op dit laatste wees v o n H a r a n g h y. Ondanks dit afwijkend histiologisch beeld had de patiënt toch de kenmerkende klinische verschijnselen van lipoid granulomatose.

Daar dus niet alleen in jonge, maar ook in oudere granuloomhaarden de schuimcellen geheel kunnen ontbreken, wordt de opvatting, dat schuimcellen de essentiële celsoort van lipoid granulomatose zou zijn, onwaarschijnlijk. Veeleer moet op de betekenis van de reticulumcellen en de histiocytaire elementen gewezen worden. Deze zijn het, welke in jonge en celrijke granuloomhaarden steeds op de voorgrond staan.

Deze cellen kunnen in oudere stadia allerlei overgangen naar fibroblasten en fibrocyten tonen. Zo kan een granuloomhaard in bindweefsel overgaan en soms, vooral in de longen, tot ernstige klinische verschijnselen aanleiding geven. Ook kunnen deze reticulumcellen — reeds beladen met lipoid — soms tot reuzencellen samenvloeien, zoals onder anderen F r a s e r; L a b a n d en C h i a r i hebben beschreven. Behalve lipoiden worden ook andere partikeltjes gesorbeerd. Met het polarisatiemicroscop zijn in verschillende gevallen veel dubbelbrekende kristallen te vinden.

De histiocytaire reticulumcel komt zo in het middelpunt te staan. Uit deze cel zouden verschillende belangrijke celsoorten kunnen voortkomen en wel:

1. schuimcellen, hierdoor is de naam *lipoid* granuloom ontstaan;
2. fibroblasten en fibrocyten, welke belangrijke klinische afwijkingen mogelijk maken;
3. reuzencellen en macrophagen, welke veel minder vaak voorkomen.

Naast de juist besproken celsoorten is de eosinophile leucocyt van belang, welke in verscheidene gevallen van lipoid granulomatose aangetroffen wordt: G r o s s en J a c o x vonden in de literatuur bij 84 gevallen 29 keer eosinophile leucocyten vermeld. Vaak worden de eosinophile leucocyten slechts terloops genoemd, zoals onder

anderen door Chiari. Meestal komen deze in de jonge, althans in de celrijke stadia voor.

Van de lymphocyten, de plasmacellen en de segmentkernige neutrophiele leucocyten kan alleen gezegd worden, dat, indien voorhanden, hun aantal altijd zeer bescheiden is.

Bij de histologische beschrijving moet nog gevoegd worden het nu en dan voorkomen van necrose- en bloedingshaardjes, zoals von Haranghy; Ighenti; Wätjen en anderen zagen. Daar het dus duidelijk is, dat naast de „kenmerkende” xanthoomcellen bij lipoid granulomatose verschillende andere celsoorten voorkomen, zal een zeer gevarieerd histologisch beeld mogelijk kunnen zijn. In de litteratuur behoeft niet lang gezocht te worden naar dergelijke gevallen. Zo beschreven Chester; F. Henschen; Merritt en Paige; Chiari; Laband en anderen zeer celrijke haarden in het skelet naast haarden, welke vrijwel fibreus geworden waren. Heine vond in de longen van zijn patiënt talrijke celrijke (= jongere) naast celarme en meer fibreuze (= oudere) haardjes. In de uitvoerige beschrijving van zijn patiënt, een vrouw van 56 jaar, wijst von Haranghy op het uiterst wisselende beeld van de afwijkingen. De getalsverhouding van de celtypen, welke het granulatieweefsel opbouwen, is vrijwel steeds verschillend.

Het zal uit deze voorbeelden duidelijk zijn, dat door het wisselend, histologisch beeld zich moeilijkheden met de diagnose kunnen voordoen, bij voorbeeld als de histiocyttaire reticulumcellen door het ontbreken van lipoiden geen schuimcellen zijn, en bovendien in haar midden eosinophiele leucocyten liggen. Verschil met eosinophiel granuloom is er dan niet. Versiani c.s. vond bij een vrouw van 50 jaar een spontane fractuur ten gevolge van een haard in een femur. Het weefsel uit de haard had een histologisch beeld, dat in één gedeelte kenmerkend voor eosinophiel granuloom was. Hiernaast echter lagen partijen met talrijke schuimcellen, waardoor het beeld zeer veel leek op lipoid granulomatose. De aanwezigheid van schuimcellen was voor Versiani c.s. blijkbaar geen bezwaar om de diagnose eosinophiel granuloom te stellen.

Zelf zag ik drie gevallen, waarbij het kenmerkend beeld van eosinophiel granuloom naast dat van lipoid granulomatose voorkwam. De beschrijving ervan volgt hieronder.

In het eerste geval had het weefsel, dat uit een der mastoiden verwijderd werd, overwegend het beeld van eosinophiel granuloom, terwijl slechts op enkele plekje schuimcellen lagen.

De tweede patiënt werd twee keer geopereerd met een tussenpoos

van 2 jaar, wegens een skelethaard in het dak van de orbita. Beide keren bleek het verwijderde weefsel eosinofiel granuloom te zijn, maar met talrijke schuimcellen en overgangen van histiocytaire reticulumcellen naar schuimcellen.

Tenslotte onderzocht ik de coupes van een patiëntje met haarden in beide mastoiden en beide femora. Het weefsel uit een der mastoiden toonde enkele, dat uit het andere vrij veel schuimcellen. Door het grondpatroon van de histiocytaire reticulumcellen en de eosinophiele leucocyten, deed het histologisch beeld overigens zeer veel aan eosinofiel granuloom denken. Uit de haarden in de femora werd weefsel met veel schuimcellen verwijderd, maar ook dit weefsel toonde gedeelten, welke kenmerkend voor eosinofiel granuloom waren.

GEVAL 11. T 30369 (Groningen).

G. D., een jongen, geboren op 18-3-1940, is het oudste van twee kinderen. Het jongste kind is gezond. Op 6-9-1943 kwam patiënt ter behandeling bij Dr J. de Graaf, die zo vriendelijk was mij de klinische gegevens te verstrekken.

Anamnese. Elders was G. D. reeds twee maal achter het rechter oor geopereerd. Ondanks deze operaties en behandeling met hoogtezon, bleef het oor lopen. Bovendien was dit oor doof. In Februari 1943 had hij roodvonk. Ook het gehoor aan de linker kant was de laatste tijd verminderd. Kort geleden ontstond achter het linker oor een zwelling en was de doofheid volledig geworden.

Clinisch onderzoek. Patiëntje maakt slechts geluiden als een kind, dat op zeer jeugdige leeftijd doof geworden is. Achter het rechter oor bevindt zich een granulerende wond. In de uitwendige gehoorgang hangt een polyp. Achter het linker oor bevindt zich een fluctuerende zwelling. In de linker uitwendige gehoorgang is eveneens een polypeuze massa te zien. Het rechter oog puilt licht uit. De tonsillen en het adenoid zijn vergroot.

7-9-1943. De polypeuze massa's uit de uitwendige gehoorgangen werden verwijderd en opgestuurd naar het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch. De kleine weefselstukjes zijn deels flink doorbloed. Sommige hebben een bekleding van plaveiselepitheel, dat regelmatig is en iets verhoornd. Hier en daar is het epitheel geïnfilteerd door neutrophiele segmentkernige leucocyten. Een enkele ulceratie is in de coupes getroffen. Onder het epitheel ligt een celrijk granulatiweefsel, dat in de verschillende stukjes niet hetzelfde beeld heeft. Opvallend is in de meeste stukjes een ophoping van cellen met een tamelijk grote, onregelmatig ovale of wat ingedekte kern. De hoeveelheid chromatine is matig; soms is een nucleolus te zien. Het protoplasma is slechts nu en dan duidelijk; de omvang is meest gering. Als de cellen dicht opeen liggen, zijn de protoplasmagrenzen vervaagd. Eén mitose wordt gevonden. Liggen de cellen wat verder uiteen door een kleurloos vocht, dan is vrij duidelijk

te zien, dat zij met uitlopers van hun protoplasma reticulair samenhangen. Naast deze reticulumachtige histiocytair cellen bestaat het granulatiweefsel uit segmentkernige neutrophiele leucocyten. Deze komen in wisselende aantallen voor, soms vrij dicht oopen, dan weer dun gezaaid. In enkele stukjes worden ook nogal wat eosinophile segmentkernige leucocyten gevonden. In de meeste stukjes echter zijn deze zeer dun gezaaid. Lymphocytachtige cellen zijn er in veel minder groten getale dan neutrophiele leucocyten. De bloedvaatjes zijn vooral in de doorbloede stukjes wijd. Hun aantal in de niet doorbloede stukjes is betrekkelijk gering. Duidelijke necrosehaardjes ontbreken. Slechts op één plaats worden enkele macrophagen gevonden, beladen met kernresten en granula, vaak eosinophil.

Een zekere diagnose werd toen nog niet gesteld. De mogelijkheid van eosinophil granuloom kwam wel in aanmerking.

8-9-1943. Consult met oogarts. Rechts is een lichte exophthalmus. De bewegelijkheid van de bulbus is goed. Bij druk is een twijfelachtige weerstand te voelen. Bij het onderzoek van de fundus oculi wordt lichte papillitis met geslingerde vaten en uitgezette venen gevonden. De schedelfoto's tonen in beide mastoiduitsteeksels grote holten; aan het rechter oor was het kind vroeger reeds geopereerd. De hoeveelheid urine is normaal.

Operatie. 27-9-1943. Bij de mastoid-sneede achter het linker oor wordt in de antrumstreek een tumorachtig weefsel aangetroffen, waarin kleine, benige resten. Aan het oppervlak van deze „tumor” bevinden zich veel bloedvaten. Getracht wordt om de oorsprong van het „gezwel” te bereiken. Bij het zoeken boven en achter tegen de dura wordt geen duidelijke sinus gevonden. Op de plaats waar de sinus vermoed wordt, ontstaat, bij het wegnemen van weefsel, in de dura een spleet over grote uitgestrektheid. Naar voren kan wegens de nervus facialis niet te ver geëxploreerd worden. Het weefsel zet zich daar voort in de richting van de pyramide.

Voor histologisch onderzoek worden opgestuurd:

A. weefselstukjes, waarvan enkele met bot, uit het grensgebied van de „tumor”;

B. een stukje van de gespleten dura, waarin de sinus vermoed wordt;

C. weefsel en beenresten uit het centrale gedeelte van het mastoid, naar het antrum toe gelegen.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch.

A. De weefselstukjes uit de rand van het gezwelachtige weefsel blijken te bestaan uit cellen met een matig chromatinerijke tot tamelijk bleke kern. De vorm van de kern is onregelmatig rond, ovaal, ingebocht of niervormig. Soms zijn nucleoli te zien. De grootte van de kern overtreft vaak de omvang van die van een neutrophiele leucocyt. Het protoplasma is bleek. Het is vaag begrensd. Liggen de cellen dicht oopen, dan zijn de celgrenzen vrijwel verdwenen. Op verscheidene plaatsen zijn de cellen door een kleurloos vocht in meer of minder sterke mate uiteengedrongen. Het is dan duidelijk, dat de cellen door uitlopers van het protoplasma onderling samenhangen. Sommige cellen hebben twee kernen. Enkele veelkernige reuzencellen komen voor. Het aantal kernen is ongeveer 5 tot 7. Overal vallen eosinophile leucocyten op. De kern is bijna steeds gesegmenteerd. In alle stukjes liggen deze eosinophielen verspreid; in ieder gezichtsveld zijn wel enkele te vinden. Ook worden soms

betrekkelijk brede banen gevormd, waarin andere cellen nauwelijks te vinden zijn. Hier en daar zijn macrophagen te zien, beladen met eosinophile granula en resten van kernen. Voorts zijn er nog wat neutrophiele leucocyten en lymphocytachtige cellen. Duidelijke necroschaardjes ontbreken. Wel liggen haards-gewijs dicht opeen cellen, voornamelijk reticulumcellen en eosinophile leucocyten, welke de indruk maken in verval over te gaan. Ook tussen de cellen worden eosinophile granula gevonden. Op een enkele plaats bevindt zich veel vocht tussen de cellen, welke dan een afgeronde vorm hebben. De bloedvaatjes zijn matig talrijk. Om de bloedvaatjes liggen soms vrij dichte infiltraten van eosinophile en neutrophiele segmentkernige leucocyten en lymphocytachtige cellen. Het is dus weer zeker geen gezwelweefsel, maar granulatiweefsel, waarin reticulair histiocytachtige cellen overwegen en waarin veel eosinophile leucocyten voorkomen. De enkele stukjes beenweefsel tonen tussen de balkjes celarm merg. Op enkele plaatsen is dit verdrongen door boven beschreven celrijk weefsel, dat het bot aantast.

B. Het stukje van de gespleten dura blijkt te bestaan uit fibreus, celarm bindweefsel, dat geïnfilteerd wordt door het onder A beschreven granulatiweefsel. Ook zijn er enkele stukjes bot, welke aan alle kanten door het granulatiweefsel aangetast worden. De bouw van dit granulatiweefsel verschilt in één opzicht van het onder A beschrevene. Hier en daar liggen enkele schuimcellen, soms afzonderlijk, te midden van het granulatiweefsel, dan weer in kleine groepjes. Deze cellen zijn groot en ovaal en hebben schuimig protoplasma met een kleine, donkere kern (plaat G).

C. Het uit het mastoid afkomstige weefselstukje is bijna 2 cm lang en 4 mm breed. Aan het ene eind bevindt zich celrijk granulatiweefsel. Voor het overige is er veel fibreus weefsel, dat meer of minder dicht met cellen van het granulatiweefsel doorzaaid is. Verspreid ligt een enkel klein stukje bot, dat een necrotische indruk maakt en omgeven is door fibreus weefsel.

De onder A, B en C beschreven stukjes worden, na de gebruikelijke kleuring met haematoxyline-eosine, met verschillende andere kleurstoffen behandeld. Met de van Gieson-kleuring worden in de celrijke gedeelten slechts weinig bindweefselstrengen gevonden. In het stukje C daarentegen zijn veel bindweefselfibrillen en -bundels dicht bijeengelegen. De kleuring volgens Perdrau toont een netwerk van mesenchymale vezels, dat zich tot tussen de cellen van de celophopingen met fijne uitlopers uitstrekt. Waar het weefsel de neiging heeft necrotisch te worden, ontbreken de vezeltjes. Met de Soedan III-kleuring worden in grote hoeveelheden vetachtige stoffen zichtbaar gemaakt in de onder B beschreven schuimcellen. Ook in andere stukjes liggen vetpartikels, het zij in, het zij buiten de cellen, bij voorbeeld in het stukje onder C beschreven, tussen de bindweefselvezels. Een gedeelte van het intra- en extra-celair gelegen vet is dubbelbrekend.

Bespreking van de histologische beelden. In het weefsel, dat als polypeuze massa's in de uitwendige gehoorgangen uitpuilde, overwegen reticulair gearangschikte cellen. Hiertussen bevinden zich veel neutrophiele segmentkernige leucocyten, soms zóveel, dat het beeld van een acute, niet-specifieke ontsteking ontstaat. Op een paar plaatsen evenwel liggen tussen de reticulair cellen alléén eosinophile leucocyten. Dit beeld komt geheel overeen met dat van eosinophiel granuloom. De talrijke neutrophiele leucocyten zijn als gevolg van secundaire infectie op te vatten.

Ook in de verschillende tijdens de operatie voor histologisch onderzoek uitgenomen weefselstukjes wordt op de meeste plaatsen het kenmerkende beeld van eosinophiel granuloom gevonden. Op enkele plaatsen echter bevinden zich schuimcellen, beladen met vetachtige stoffen, welke deels dubbelbrekend zijn. Dit is dus een beeld, zoals bij lipoid granulomatose voorkomt. Daar deze gedeelten veel bindweefsel bevatten, is het waarschijnlijk, dat dit oudere haarden zijn.

Het stellen van één diagnose is niet mogelijk. De afwijkingen hebben op de meeste plaatsen het beeld van eosinophiel granuloom. Enkele plekje's echter zijn kenmerkend voor lipoid granulomatose.

Beloop. Na de operatie was de temperatuur enkele dagen iets verhoogd. Overigens was het postoperatieve beloop zonder verwickelingen.

Het kind werd bestraald van 5-10-1943 tot en met 11-10-1943, en van 20-11-1943 tot en met 26-11-1943.

16-12-1943. Ontslagen in goede toestand.

7-1-1944. De wond achter het linker oor was dicht.

5-4-1944. Het rechter oog promineerde iets.

Maart 1945. De algemene toestand was goed.

September 1945. Wegens de doofheid werd het kind opgenomen in het Doofstommeninstituut te Groningen.

1-2-1946. Op de keel-, neus- en oorafdeling van het Academisch ziekenhuis te Groningen (hoofd Prof. Dr E. Huizinga) werden de tonsillen en het adenoid verwijderd.

N a - o n d e r z o e k. 31-5-1948. Op de polikliniek van de keel-, neus- en oorafdeling bleek het rechter oog iets naar beneden verplaatst te zijn en licht uit te puilen. Het gebit was carieus. Verschillende elementen ontbraken. De gingiva was plaatselijk wat gezwollen. Verder was het mondslijmvlies gaaf. De huid toonde geen duidelijke afwijkingen, alleen op de rug waren een paar littekens, mogelijk resten van ulcera. Milt, lever en lymfklieren waren niet gezwollen. Achter de oren waren resten van de mastoidoperaties te zien. De begeleidster vertelde, dat het kind veel dronk en veel urineerde.

S a m e n v a t t i n g.

Een jongen van 3 jaar was geheel doof geworden door een dubbelzijdige ooraandoening. Het rechter oog pulde licht uit. Polypeuze massa's in de uitwendige gehoorgangen toonden het beeld van eosinophiel granuloom. Bij operatie van een der oren werd weefsel verwijderd, dat histologisch eveneens het beeld van eosinophiel granuloom te zien gaf. Echter werden hierin tevens een paar haardjes met schuimcellen gevonden, zoals bij lipoid granulomatose. Daarom was het stellen van een volkomen zekere diagnose niet mogelijk. Vijf jaar later bleek bij onderzoek, dat het kind duidelijk rechtszijdige exophthalmus had. Het gebit verkeerde in slechte toestand. Het kind dronk en urineerde meer dan normaal.

V., een jongen van 3 jaar, werd wegens een zwelling boven het rechter oog, welke het os frontale vernielde, geopereerd. Bij deze operatie kwam de dura bloot te liggen. Het verwijderde weefsel werd naar het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium van het Wilhelmina Gasthuis (hoofd Prof. Dr H. T. Deelman) gestuurd. Prof. Deelman was zo vriendelijk mij de verschillende praeparaten en enkele klinische gegevens te verstrekken. Voor zijn bereidwilligheid dank ik hem ten zeerste. Een uitvoerige klinische beschrijving van deze patiënt is te vinden in het artikel van Bartels. Hierin wordt vermeld, dat patiënt een lichte anaemie had en 11.750 leucocyten met $6\frac{1}{2}\%$ eosinophielen. Vóór de operatie was de zwelling spontaan naar buiten geperforeerd.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Microscopisch. Een coupe, vervaardigd van een paraffineblokje, waarin een 15-tal kleine weefselstukjes, staat mij ter beschikking. De weefselstukjes zijn meestal celrijk. Steeds is in de celrijke gedeelten een grondpatroon van reticulair gerangschikte cellen te zien. Deze cellen hebben een tamelijk grote of middelgrote, onregelmatig ovale of gedeukte kern. De hoeveelheid chromatine is gering en meestal beperkt tot enkele chromatinedraden en een kernmembraan. De kernen zijn bleek. Nucleoli, meestal slechts één, komen veelvuldig voor. Mitoses zijn zeer zeldzaam. Soms is een kern opvallend groot. Twee kernen in één cel komen zelden voor. Het protoplasma heeft een geringe omvang en een bleke kleur. Door uitlopers hiervan hangen de cellen onderling samen. Dit reticulaire kenmerk is vooral duidelijk te zien, als zich enig oedeem tussen de cellen bevindt. Is de hoeveelheid oedeem groot, dan komen de cellen ver uiteen te liggen. De uitlopers verdwijnen dan en het protoplasma rondt zich af. Op andere plaatsen is de hoeveelheid oedeem zeer gering of geheel verdwenen, doordat de hoeveelheid protoplasma van de cellen belangrijk is toegenomen. De cellen worden veel groter en grenzen geheel aan elkaar. De vloeiende overgang van het protoplasma van de ene cel in dat der andere cel is verdwenen; duidelijk zijn de cellen ten opzichte van elkaar afgegrensd. De kern der cellen is kleiner en donkerder geworden. Het protoplasma heeft een schuimige structuur gekregen. Het beeld van deze cellen is niet te onderscheiden van schuimcellen. Vooral aan de rand van necrosehaardjes, welke in groot aantal voorkomen, zijn deze schuimcellen gerangschikt. Tussen de reticulair gerangschikte cellen bevinden zich in groten getale eosinophile leucocyten, welke over het algemeen een in twee segmenten verdeelde kern hebben. Hier en daar worden perivasculaire ophopingen van deze eosinophielen aangetroffen. Reuzencellen, beladen met talrijke partikeltjes, zijn op verscheidene plaatsen waar te nemen, het meest aan de rand van die gebieden, welke neigen tot necrose of reeds in necrose zijn overgegaan. De eigen kern van deze macrophagen is vaak onzichtbaar door al hetgeen zich in het protoplasma bevindt. De omvang der macrophagen is wisselend. Daar ook in het protoplasma der reticulaire cellen vreemde partikeltjes, soms zelfs een hele leucocyt, voorkomen, zijn allerlei overgangen van deze cellen naar de grote macrophagen te vinden.

Het aantal bloedvaatjes is vrij groot. Sommige capillairen hebben een bekleding van gezwollen endotheelcellen. Om deze vaatjes liggen, zoals overal, reticulaire cellen. Een scherpe grens tussen de gezwollen endotheelcellen en de reticulaire cellen is meermalen niet aan te wijzen. Verspreid in het weefsel

komen ook nog wat lymphocyten voor. Bloedingshaardjes zijn er in geringen getale. Naast de celrijke weefselgedeelten komen ook fibreuze, celarme partijen voor. Vaak is de afscheiding scherp. Op enkele plaatsen is de overgang geleidelijk. De reticulaire cellen krijgen een kleinere en meer langwerpige, donkerder kern en tussen de cellen komt steeds meer tussenstof. In het celarme fibreuze weefsel zijn enkele kleine resten van necrotisch beenweefsel te zien.

Beloop. Twee jaar later werd het kind wegens exophthalmus weer geopereerd. Het proces in de orbita had zich aanmerkelijk uitgebreid. Voor histologisch onderzoek werden opgestuurd een 14-tal bleekgrijze tot grijze, soms iets gelige weefselstukjes van enkele mm tot $15 \times 10 \times 3$ mm groot. Voorts twee stukjes bot, 3 en 8 mm lang.

Microscopisch. In de weefselstukjes zonder bot worden histologische beelden gevonden, gelijk aan die, welke in de stukjes, verwijderd bij de eerste operatie, aangetroffen werden. Het grondpatroon wordt ook nu weer gevormd door reticulair gerangschikte cellen, waarin tamelijk bleke kernen. Schuimcellen, beladen met vetachtige stoffen — zoals vooral in de coupes gekleurd met Soedan III blijkt — komen vooral aan de randen van de uitgebreide necrosehaarden voor. Dubbelbrekende stoffen worden niet gezien. Macrophagen zijn weer in de buurt van de necrosehaardjes te vinden. Het aantal eosinophiele leucocyten valt onmiddellijk op. De hoeveelheid oedeem is plaatselijk groot. Met de kleuring volgens Perdrau blijken, tussen het celrijke weefsel, fijne donkere vezeltjes om de cellen te liggen. In necrosehaardjes of oedemateuze partijen ontbreken deze vezeltjes.

De stukjes bot hebben een fibreus merg, dat weinig celrijk is en waarin dun gezaaid wat lymphocyten en een enkele plasmacel of leucocyt — sporadisch eosinophiel — liggen. De beenbalkjes zijn plaatselijk omzoomd door osteoblasten. Op enkele plaatsen is het beeld celrijker: reticulair gerangschikte cellen met een matig bleke, doch meestal donkere, kleine kern liggen tegen het beenweefsel aan, dat de indruk maakt afgebroken te worden. In dit celrijke weefsel bevinden zich wat lymphocyten en sporadisch een eosinophiele leucocyt.

Van het beloop na deze tweede operatie vermeldt Bartels, dat het kind twee jaar later geheel gezond was.

Samenvatting.

Bij een kind van 3 jaar werd in de orbita een proces gevonden, dat het bot aantastte. Het histologisch beeld was kenmerkend voor eosinophiel granuloom. Het voorkomen van schuimcellen op verscheidene plaatsen deed denken aan lipoid granulomatose. Op 5-jarige leeftijd kreeg het kind een recidief, waardoor exophthalmus veroorzaakt werd. Het histologisch beeld van het weefsel in de orbita was als dat van het vroeger onderzochte. In de schuimcellen bevonden zich vetachtige stoffen, welke niet dubbelbrekend waren. De rest van het skelet was gaaf. Verdere verschijnselen deden zich bij het kind niet voor.

H. v. d. L., een jongen van 2 jaar.

Wegens een loopoor rechts, dat 9 weken bestond, werd hij geopereerd. Prof. Dr H. T. Deelman was zo vriendelijk mij coupes en enige klinische gegevens van dit patiëntje te verstrekken, waarvoor ik hem hier hartelijk dank zeg. Uitvoerige gegevens vermeldt Bartels, waarvan ik hier de belangrijkste heb overgenomen.

Bij de operatie bleek, dat in het mastoid een grijze weefselmassa lag, welke door destructie van bot tot in het middenoor was doorgedrongen en de half cirkelvormige kanalen deels van bot had ontbloot. De nervus facialis was door dit weefsel omgeven; ook een gedeelte van de dura was hiermee bedekt.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. Op het laboratorium van Prof. Deelman werden een 7-tal weefselstukjes ontvangen, tot $2 \times 1 \times \frac{1}{2}$ cm groot. De kleur was bleekgrijs, deels gelig. In sommige partijen maakte het weefsel een vochtrijke indruk.

Microscopisch. Een coupe met een tiental kleine weefselstukjes staat mij ter beschikking. Alle weefselstukjes zijn celrijk, afgezien van de uitgebreide necrosehaarden, welke in vrijwel alle stukjes voorkomen. Het celrijke weefsel toont beelden, welke onderling belangrijke verschillen tonen. Het blijkt echter, dat overal een grondpatroon van cellen met een licht onregelmatig ovale of wat gedeukte kern te vinden is. Bevindt zich kleurloos oedeem in geringe hoeveelheid tussen deze cellen, dan is te zien dat het protoplasma, dat een betrekkelijk geringe omvang heeft, een netwerk vormt. Celgrenzen zijn in dit protoplasma niet te zien. De kern is aan chromatine vrij arm. Geregeld is een nucleolus te zien. Mitoses komen slechts sporadisch voor. Neemt de hoeveelheid oedeem tussen de cellen toe, dan ontstaan betrekkelijk celarme gebieden, waarin cellen met een afgerond protoplasma liggen, daar de uitlopers verdwenen zijn. Op andere plaatsen neemt de hoeveelheid protoplasma toe, de kleur wordt eerst iets donkerder, maar als de cel opvallend volumineus geworden is, heeft het protoplasma vrijwel geen kleur meer en is slechts een weinig fijn-kruimelige stof te zien. De zo veranderde cellen liggen dicht tegen elkaar met nu duidelijk zichtbare celgrenzen en een kleine en donkere kern. Daar in sommige cellen het protoplasma iets schuimig is, kan het beeld van die cellen nauwelijks van een schuimcel onderscheiden worden. Deze laatste cellen liggen vooral aan de rand van necrosehaardjes.

Tussen de reticulair gerangschikte cellen liggen opvallend veel eosinophile leucocyten, waarvan de kern overwegend twee segmenten heeft. Ook in de oedemateuze partijen en in de gebieden, waarin de cellen overgaan naar schuimcellen, worden deze leucocyten, zij het in een geringer aantal, gevonden.

Reuzencellen, tot 20 kernen bevattend, komen in verscheidene stukjes voor. De kernen zijn gerangschikt aan de rand, in het midden of verspreid door de gehele cel. Daar de cellen, welke het grondpatroon vormen, soms twee of drie kernen bevatten, zijn duidelijk allerlei overgangen tussen deze cellen te vinden. Slechts enkele cellen beladen met korrelige partikeltjes worden gevonden. De omvang dezer cellen is vaak groter dan die van de cellen van het grondpatroon. Het aantal vaatjes is tamelijk groot. De necrosehaardjes bestaan uit een vrijwel homogene massa, welke enkele kernkruimels bevat of beladen is met een grote hoeveelheid kernresten.

Korte tijd later werd ook het linker oor geopereerd, omdat het trommelvlies niet geheel normaal was en op de röntgenfoto in het mastoid destructie van beenweefsel te zien was.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Het weefsel, dat uit de processus mastoideus — waartoe de afwijking beperkt was — opgestuurd werd, bestond uit een drietal bleek grijs-bruine weefselstukjes, metende $0,75 \times 0,25 \times 0,3$ cm. In dit weefsel waren enkele stukjes bot te voelen.

Microscopisch. In de coupe, welke mij ter beschikking staat, bevinden zich een zevental weefselstukjes van $0,3 \times 0,3$ tot $0,3 \times 1$ cm groot. Overal zijn celrijke gedeelten te vinden met een grondpatroon van cellen, waarvan de kern licht onregelmatig ovaal of gedeukt en tamelijk bleek is. Daar een meestal zeer geringe hoeveelheid oedeem zich tussen deze cellen bevindt, is het reticulaire verband niet gemakkelijk te zien. Ook liggen de cellen dikwijls meer opeen, waarbij de kern wat kleiner, donkerder en iets meer langgerekt wordt, zodat het lijkt of er overgangen naar celrijk bindweefsel zijn, welke inderdaad op enkele plaatsen te vinden zijn. In het grondpatroon liggen veel eosinophile leucocyten. Duidelijke reuzencellen ontbreken. Necrosehaardjes komen slechts sporadisch voor. Ook cellen, welke op schuimcellen lijken, zijn er slechts enkele. De vaatvoorziening is vooral in de celrijke gedeelten vrij ruim. Verscheidene stukjes bot zijn aanwezig. De aanmaak van beenweefsel door osteoblasten is gering. Tussen de beenbalkjes ligt hier en daar het boven beschreven celrijke weefsel, dat de indruk maakt het bot aan te tasten. Dit weefsel is echter door de neiging tot vorming van bindweefsel ook minder celrijk. Necrotisch beenweefsel ontbreekt.

Na deze tweede operatie werden, bij volledig röntgenonderzoek van het skelet, in de schedel nog drie haarden gevonden en in ieder femur één. Bij de operatie bleken de twee laatst genoemde haarden met geelachtige weefsel gevuld te zijn.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. Uit de haard in het rechter femur werd een stukje weefsel, metende $1 \times 0,75 \times 0,25$ cm ter onderzoek ontvangen. De kleur is bruin-rood, gedeeltelijk grijs. Uit het linker femur werd een ongeveer even groot stukje toegestuurd, dat iets grijzer van kleur was. In geen dezer stukjes werd duidelijk beenweefsel gevoeld. Dank zij Prof. Dr H. T. Deelman staan mij drie coupes ter beschikking van het weefselstukje uit het rechter femur, gekleurd met haematoxyline-eosine, één, gekleurd volgens Soedan III en twee, gekleurd op ijzer; van het weefselstukje uit het linker femur verder: drie coupes, gekleurd met haematoxyline-eosine.

Microscopisch. Het beeld in beide weefselstukjes is gelijk en zal daarom te zamen beschreven worden. Opvallend zijn de cellen met een diameter, welke 3 tot 5 maal zo groot is als die van een leucocyt. Deze cellen zijn rond of iets ovaal. Het protoplasma is fijn schuimig, door kleine vacuolen, echter ook wel bijna optisch leeg. Soms bevat het wat bruin, korrelig pigment, dat een positieve ijzerreactie geeft. De kern van deze cellen is in de meeste gevallen klein en donker. Op verscheidene plaatsen heeft een cel 2 tot 5, of nog meer kernen, welke groter en minder donker zijn. Met de Soedan III-kleuring blijkt het protoplasma vetachtige stoffen te bevatten. Dubbelbrekende kristallen komen in groten getale voor. Deze schuimcellen liggen in kleine of wat grotere veldjes,

terwijl ze solitair eveneens te vinden zijn. Het weefsel, dat deze cellen omgeeft, bestaat uit cellen met een weinig chromatine bevattende kern, of ook wel twee kernen in één cel. Mitoses zijn zeldzaam. Het protoplasma is relatief gering. Op enkele plaatsen bevindt zich wat oedeem tussen de cellen, waardoor de reticulaire samenhang van het protoplasma dezer cellen zichtbaar wordt. Vaker echter liggen de cellen meer tegen elkaar aan, terwijl dan eveneens geen duidelijke celgrenzen te zien zijn. In de omgeving van de haardjes met schuimcellen neemt het protoplasma in omvang toe. De paarse kleur blijft eerst nog betrekkelijk bleek. Bij nog volumineuzer worden van het protoplasma wordt het bijna kleurloos en ontstaat een fijn schuimig beeld. Zo zijn allerlei overgangen van de reticulaire cellen naar de schuimcellen te vinden. Deze reticulair gerangschikte cellen kunnen echter ook een donkerder en meer langgerekte kern krijgen, terwijl bovendien de hoeveelheid stof tussen de cellen toeneemt, zodat het beeld van jong bindweefsel ontstaat. Hierin worden plaatselijk één of meer schuimcellen aangetroffen. Het jonge bindweefsel gaat soms op een enkele plaats geleidelijk over in een der weinige plekjes vezelig bindweefsel. Het celrijke weefsel bevat eosinophile segmentkernige leucocyten, in een opvallend groot aantal, hoewel plaatselijk soms ook veel minder te zien zijn. Lymphocyten en neutrophiele leucocyten zijn er in veel geringer aantal. Reuzencellen komen overal voor. Het aantal kernen kan meer dan 20 zijn. De rangschikking is zonder een bepaalde regelmaat. In het protoplasma liggen nu en dan vacuolen, zodat dit protoplasma even aan dat der schuimcellen doet denken. Overgangen van reuzencellen naar reticulair gerangschikte cellen zijn betrekkelijk gemakkelijk te vinden. Het aantal bloedvaatjes is groot. Kleine bloedingshaardjes komen vrij veel voor. Enkele necrotische stukjes bot worden gevonden.

B e l o o p . Het kind kreeg nu en dan koorts. Röntgenologisch bleek, dat het aantal schedelhaarden zich vermeerderde en dat in de longen te veel tekening kwam. Het linker oog ging licht uitpuilen.

Na behandeling met stralen werd de lever en waarschijnlijk ook de milt, te groot. Onder verschijnselen van toenemende anaemie, met purpura en verhoogde temperatuur, overleed de sterk vermagerde jongen, op 4-jarige leeftijd. Obductie was niet mogelijk.

S a m e n v a t t i n g.

Bij een jongen van twee jaar bleek een grijzig weefsel met gele plekjes de beide mastoiden grotendeels verwoest te hebben. Rechts was dit weefsel bovendien naar het middenoor en de uitwendige gehoorgang doorgebroken en had de dura en de halfcirkelvormige kanalen deels van bot beroofd. Histologisch werd celrijk granulatieweefsel gevonden, dat op verscheidene plaatsen het beeld van eosinofiel granuloom had, maar ook, wegens de vele schuimcellen, op lipoid granulomatose geleek. Bij röntgenonderzoek van het gehele skelet werden in de schedel nog drie haarden en in ieder femur één haard gevonden. Het uit de haarden in de femora verwijderde weefsel toonde, naast gedeelten met het kenmerkende beeld van eosinofiel

granuloom, ook talrijke schuimcellen, welke vettige stoffen en dubbelbrekende kristallen bevatten. Van de schuimcellen waren duidelijk allerlei overgangen aan te wijzen naar de reticulumachtige cellen, welke het grondpatroon vormden van de gedeelten met het beeld van eosinophiel granuloom. Het kind overleed op 4-jarige leeftijd, terwijl de lever en waarschijnlijk ook de milt, sterk vergroot waren, het aantal skelethaarden toegenomen was, het linker oog iets was gaan uitpuilen en de anaemie, gepaard met purpura, toegenomen was. Ook had het kind nu en dan koorts gehad. Het klinische beeld voor de dood leek veel op dat van de ziekte van Letterer-Siwe. Obductie was niet mogelijk.

Naast deze patiënten, waarbij in weefsel, dat tijdens het leven verwijderd werd, de beelden van eosinophiel en lipoid granuloom naast elkaar te zien waren, zijn er ook verscheidene obductiegevallen met soortgelijke beelden beschreven. Fraser vond bij één patiënt met lipoid granulomatose verschillende haarden, waarvan de jongere haarden het beeld hadden van wat men thans eosinophiel granuloom zou noemen. Grady en Stewart vonden iets dergelijks bij de obductie van een kind van 5 jaar: het beeld van eosinophiel granuloom werd in verscheidene gezwollen lymphklieren aangetroffen, terwijl de talrijke haarden elders in het lichaam het beeld van lipoid granuloom toonden.

Tot nu toe werden slechts obductiegevallen beschreven of patiënten, waarbij in een zeer korte spanne tijds enkele proefexcisies verricht waren. Hierdoor is het wel mogelijk om haarden van eosinophiel granuloom naast haarden van lipoid granuloom te zien of zelfs combinaties van deze twee. Het in elkaar overgaan van deze haarden is echter slechts te gissen.

Zo moet bij voorbeeld uit hetgeen Fraser vond, met de mogelijkheid van overgangsgevallen van eosinophiel granuloom naar lipoid granulomatose ter dege rekening gehouden worden. Uit de histologische beschrijving van lipoid granulomatose is gebleken, dat hierbij de histiocyttaire reticulumcellen de belangrijkste celsoort zijn. Dit is eveneens het geval bij eosinophiel granuloom. Beide aandoeningen hebben dus een histologisch substraat, waarvan éézelfde celsoort het grondpatroon vormt. Uit deze celsoort komen verschillende celtypen voort: reuzencellen, macrophagen, fibroblasten en fibrocyten. Al deze cellen kunnen zowel bij lipoid granulomatose als bij eosinophiel granuloom aangetroffen worden. Dit geldt ook voor de cellen, welke in veel geringer hoeveelheid voorkomen, bij voorbeeld: plasmacellen, lymphocyten

en neutrophiele leucocyten. De eosinophiele leucocyten staan bij eosinophiel granuloom vaak op de voorgrond. Bij lipoid granulomatose kunnen deze ontbreken, maar ook hier komen ze veelvuldig voor.

De enige celsoort, welke niet bij eosinophiel granuloom voorkomt, is de schuimcel. Uit de beschrijving van obductiegevallen van Fraser en anderen is gebleken, dat granuloomhaardjes met en zonder schuimcellen bij één patiënt kunnen worden gevonden. Daar de dood echter verdere differentiatiemogelijkheden plotseling afbreekt, bevredigt de conclusie, dat haardjes met schuimcellen uit haardjes zonder schuimcellen voortkomen, niet geheel. Dit geldt ook voor soortgelijke histologische vondsten bij levende patiënten, zoals ik hierboven aan de hand van drie gevallen uiteenzette. Het is vanzelfsprekend niet mogelijk om bij een levend individu deze overgang van histiocyttaire reticulumcellen naar schuimcellen te constateren. Wanneer echter bij één patiënt met tussenpozen proefexcisies uit granuloomhaarden genomen worden en daarbij blijkt, dat deze eerst géén, maar later wel schuimcellen bevatten, dan mag, naar mijn mening, voor die haarden de overgang van eosinophiel granuloom naar lipoid granuloom bewezen worden geacht.

In de litteratuur zijn inderdaad enkele patiënten beschreven, waarbij eerst in de proefexcisies histologische beelden van eosinophiel granuloom gevonden werden, terwijl in latere proefexcisies of bij de obductie schuimcellen in dit granulatieweefsel lagen of zelfs zuivere xanthoomhaardjes aangetroffen werden.

Hiervan zullen nu enkele voorbeelden uit de litteratuur volgen. Daarna voeg ik een geval toe, dat ik zelf onderzoeken kon.

Love en Fashena vonden bij een meisje van $1\frac{1}{2}$ jaar zwelling van de rechter kaakhoek en een verdikking van de regionale lymphklieren aan de hals. Zowel het histologisch beeld van de „kaaktumor” als van de gezwollen lymphklieren was kenmerkend voor eosinophiel granuloom. Dat deze diagnose een vergissing zou zijn, lijkt mij zeer onwaarschijnlijk, daar de publicatie van 1948 is en afkomstig uit Amerika, waar sinds 1940 eosinophiel granuloom goed bekend is. Enkele jaren later kreeg het kind diabetes insipidus. Ook ontstonden weer lymphklierzwellingen. Hierin werden, te midden van een uitgebreide proliferatie van grote, bleke, polygonale cellen, wel cholesterine-kristallen, maar géén fraaie schuimcellen aangetoond. Wel waren er ook eosinophiele leucocyten. De onderzoekers beschouwden dit geval als een gedeeltelijke overgang van eosinophiel granuloom naar lipoid granuloom. Skelethaarden buiten de kaak werden bij dit kind niet gevonden. Globig beschreef bij een jongen verschillende

histologische beelden, welke eerst kenmerkend voor eosinophiel granuloom waren. Dit kind, dat reeds jaren een dubbelzijdig loopoor had, ging op 3-jarige leeftijd mank lopen. In het bekken, maar ook in de schedel, werden verscheidene haarden gevonden. Daar deze — ten onrechte, zoals later zou blijken — voor een maligne aandoening gehouden werden, verwijderde de chirurg zoveel mogelijk van dit weefsel. Al dit weefsel had, volgens de uitvoerige beschrijving en de microphoto's, de kenmerken van eosinophiel granuloom. Toen één jaar na de operatie een recidief ontstond, werd dit weefsel weer verwijderd. Nu was het beeld dat van lipoid granuloom met schuimcellen, dubbelbrekende lipoiden, veel bindweefsel en reuzencellen.

F. Henschen vond in een proefexcisie uit een skelethaard, bij een jongen van 3 jaar, granulomateus weefsel met talrijke eosinophiele leucocyten, echter zonder schuimcellen. Bij de obductie, enige tijd later, werden geen eosinophiele leucocyten meer gevonden, wel waren er schuimcellen met deels dubbelbrekende vetpartikeltjes.

Engelbreth-Holm, Teilum en Erna Christensen vonden bij een jongen van 2 jaar een schedelhaard met eosinophiel granuloom. Bovendien toonde de röntgenfoto van de longen talrijke kleine vlekjes. In de volgende drie jaar ontstond een klinisch beeld, dat kenmerkend was voor lipoid granulomatose, onder anderen was er diabetes insipidus. Histologisch werd ook het kenmerkende beeld met schuimcellen gevonden.

Freund en Rippes vonden in gezwollen lymphklieren bij een zuigeling eosinophiel granuloom. Toen het kind op twee-jarige leeftijd stierf aan peritonitis, ten gevolge van niet herkende, geperforeerde appendicitis, bleken bij de obductie de afwijkingen in de lymphklieren kenmerkend voor lipoid granulomatose. Bovendien waren ook in andere viscerele organen en in het skelet haarden ontstaan, welke eveneens het beeld van lipoid granuloom te zien gaven.

Nu volgt de beschrijving van ziektegeschiedenis en obductie van een patiëntje, dat behandeld werd door Prof. Dr S. van Crefeld en waarop Dr R. van Dam obductie verrichtte. Prof. van Crefeld en Dr van Dam ben ik zeer erkentelijk voor de gelegenheid, welke zij mij verleenden om dit ziektegeval nauwkeurig te bestuderen en om het te vermelden in dit proefschrift. Door collega Witsenburg en collega Loterijman zal dit patiëntje elders eveneens beschreven worden.

M. K., een meisje, geboren op 8 Mei 1945, kwam op 4-7-1947 wegens uitgebreide lymphadenitis colli op de polycliniek van de kinderafdeling van het Binnen Gasthuis te Amsterdam (hoofd Prof. Dr S. van Crefeld). Zij is het oudste van twee kinderen, van wie het jongste stierf ten gevolge van pneumonie.

Anamnese. Gedurende 6 maanden kreeg het meisje borstvoeding. Reeds toen dronk zij opvallend veel melk, thee en water. Op de leeftijd van ongeveer 4 maanden ontstond links een loopoor en ongeveer tegelijkertijd seborrhoea capitis. Het loopoor werd eerst eind 1946 weer droog. Sinds twee maanden heeft zij buikpijn, welke in hevigheid toeneemt. Voor drie weken braakte het kind 3 maal. Bij het braaksel was bloed. De laatste twee weken is de hals gezwollen, eerst links en daarna rechts. De zwelling neemt toe. Het gewicht daalt. Een duidelijk contact met een tuberculosepatiënt ontbreekt. De moeder zegt, dat het kind veel drinkt en slecht eet.

Onderzoek op de polycliniek. Het kind is bleek en anaemisch. Het gewicht is 9,5 K.G. De lengte is 90,2 cm. De lever is vergroot en reikt tot drie vingerbreed onder de ribbenboog. De milt is te palperen. Het kind wordt opgenomen.

Onderzoek in de kliniek. De schedel toont rechts naast de mediaanlijn, op de grens van het os parietale en occipitale, een zwelling ter grootte van een halve gulden, welke begrensd wordt door scherpe randen. Het linker oor loopt. De tonsillen zijn vergroot; de rechter toont een wit stipje. Onder het mastoid en de kaakrand zijn beiderzijds harde, gekwabde, gladde lymphklierzwellingen te voelen, welke verschuifbaar zijn ten opzichte van de huid en de onderlaag. Links is de zwelling sterker dan rechts. In de nek en supraclaviculair bevinden zich eveneens gezwollen lymphklieren, erwt- tot knikkergroot. De lever reikt tot ongeveer drie vingerbreed onder de ribbenboog. De milt is juist te voelen. In het bloed wordt lichte anaemie gevonden. Een röntgenfoto van de schedel toont, behalve het reeds beschreven defect, ook een opheldering boven het linker oog in het os frontale. Een röntgenfoto van de longen laat een vlekkelig beeld zien. In een lymphklierpunctaat worden zeer veel reticulumcellen gevonden (Dr L. B. J. Stuyt). Begin Juli ontstaan enkele petechiae in de linker fossa cubiti. Het verschijnsel van Rumpel-Leede is positief. In dezelfde maand wordt een lymphklier geëxstirpeerd.

Histologisch onderzoek (plaat H, fig. 1 en 3). De lymphklierstructuur is verdwenen en vervangen door brede banen bindweefsel, waartussen nog enkele celrijke groepjes liggen. Bij sterke vergroting blijkt het bindweefsel deels uit fibroblasten te bestaan. Hiertussen ligt veel collageen. Verspreid worden enkele gezwollen fibroblasten of reticulumachtige cellen aangetroffen; ook eosinophile leucocyten komen hier en daar voor. Naast deze celarme gedeelten zijn op verscheidene plaatsen wat meer celrijke te zien. Het aantal vaatjes is gering.

De celrijke partijen zijn bijna alle scherp begrensd ten opzichte van het bindweefsel. Slechts één haard heeft een meer geleidelijke overgang van bindweefsel naar de celrijke haard. Deze haard bestaat voornamelijk uit cellen met onregelmatig ronde of ovale, ook wel langwerpige of gedeukte kernen. Deze kernen zijn betrekkelijk groot. Het chromatinegehalte is gering. In verscheidene kernen is een nucleolus te zien. Mitoses ontbreken. Het protoplasma, dat bleek

van kleur is en een geringe omvang heeft, hangt met uitlopers onderling samen. Dit is vooral goed te zien, indien er wat oedeem tussen de cellen ligt. Aan de rand van de haard gaan deze in reticulair verband gelegen cellen geleidelijk over in fibroblasten. Tussen de boven beschreven cellen, welke ik als reticulaire cellen beschouw, liggen verspreid vrij veel eosinophile leucocyten, waarvan de kern meestal uit twee met elkaar samenhangende segmenten bestaat. Ook zijn er nogal wat lymphocytachtige cellen. De vaatvoorziening bestaat uit een vrij groot aantal kleine bloedvaatjes. Een enkel strookje bindweefsel wordt aangetroffen. Reuzencellen, macrophagen, noch schuimcellen worden gevonden.

De haardjes, welke scherp van het bindweefsel zijn gescheiden, bestaan in hoofdzaak uit dezelfde cellen, waaronder de reticulumachtige cellen weer op de voorgrond staan. Het valt echter onmiddellijk op, dat er vrij veel reuzencellen zijn, met kernen, welke nauwelijks verschillen van die der reticulaire cellen. Het aantal kernen is in sommige reuzencellen groot, dan weer betrekkelijk klein, tot twee toe. Zo is een geleidelijke reeks cellen van reticulumcel tot reuzencel aan te wijzen. Schuimcellen en macrophagen ontbreken. Op verschillende plaatsen zijn groepjes lymphocyten te zien. Als resten, welke wijzen op de oorspronkelijke lymphklierstructuur, worden nog een paar reactiecentra aangetroffen. Ook een aanduiding van een lymphsinus is te zien: de sinus is sterk verbreed en geheel gevuld met reticulaire cellen, eosinophile leucocyten en andere cellen.

Lymphklierpunctie geeft geen nieuwe gezichtspunten.

18-8-1947. Op de huid van de borst en tussen de schouderbladen, het sterkst echter op het behaarde hoofd, ontwikkelt zich een eczeem, in de vorm van een papilleuze folliculitis met haemorrhagische crustae. Het klierpakket wordt groter. Het hoofdhaar gaat uitvallen. Eind Augustus reikt de lever tot vier vingerbreed onder de ribbenboog. Het kind wordt steeds bleker. In het midden van September drinkt het 1750 cm³ per dag. In de linker oksel bevindt zich thans een elastische zwelling. De milt is op dit tijdstip tot twee vingerbreed onder de ribbenboog te voelen. Begin October krijgt het kind koorts; op beide tonsillen komt een beslag, dat aan diphtherie doet denken. Daarom worden 2 maal 8000 eenheden serum gegeven. De urethaantoediening, welke reeds eerder was begonnen, wordt gestaakt. De lever wordt ondertussen steeds groter. Na ruim een week verdwijnen de beslagen op de tonsillen.

23-10-1947, Het kind krijgt stilbamidine. De zwelling op het hoofd is geslonken en puilt niet meer uit. Op de toediening van stilbamidine reageert het kind met een toxische aanval.

19-11-1947. Wegens steeds sterkere anaemie worden bloedtransfusies toegediend.

Begin December wordt het meisje in toenemende mate icterisch. De icterische index neemt van 15 tot 75 toe. De reactie van H i j m a n s v a n d e n B e r g h is positief. De milt reikt tot drie vingers onder de ribbenboog.

11-12-1947. De toediening van stilbamidine wordt gestaakt. De zwellingen aan de kaakhoek zijn wat teruggegaan en tonen verweking.

Midden December is patiënte zeer mager. De lever reikt tot aan de navel. De icterus is zeer sterk. De leverfunctie is belangrijk gestoord; de prothrombine-tijd is bij voorbeeld sterk verlengd. Het seborrhoeïsch eczeem strekt zich nu ook uit tot de handpalmen. Op de buik is een lichte venentekening te zien. Opnieuw wordt een lymphklier geëxstirpeerd.

Histologisch onderzoek. De lymphklierstructuur is groten-deels verdwenen; slechts wat smalle banen en kleine veldjes lymphklierweefsel, waarin een enkele follikel, zijn overgebleven. Voor het overige bestaat de klier uit een celrijk weefsel, dat gevormd wordt door cellen met een onregelmatig ovale of ingesnoerde kern, welke tamelijk groot is. De hoeveelheid chromatine is gering, zodat de kernen bleek zijn. Verscheidene kernen hebben een nucleolus, soms zijn er twee. Enkele kernen zijn groot. Twee kernen in één cel komen hier en daar voor. Mitoses zijn zeldzaam. Het protoplasma is bleekpaars, meest homogeen, soms iets getekend. Ten opzichte van de kern is de hoeveelheid protoplasma betrekkelijk gering. Tussen deze cellen bevinden zich vaak kleine, of wat grotere, optisch lege ruimten. Deze worden begrensd door uitlopers van het protoplasma der juist beschreven cellen. Daar de protoplasmauitlopers geen celgrenzen tonen, wordt een syncytium gevormd. In dit syncytium liggen verspreid segmentkernige leucocyten, welke voor een groot deel eosinophiele leucocyten zijn. Op enkele plaatsen zijn deze eosinophielen in kleine groepjes gelegen. Verder vallen op reuzencellen, met soms een vrij groot aantal kernen. Van deze reuzencellen naar de in syncytiaal verband gelegen cellen zijn allerlei overgangen. De kernen van de reuzencellen liggen zonder een bepaalde regelmaat: soms liggen ze aan de rand, dan weer centraal opgehoopt of aan één kant van de cel. Het protoplasma hangt met uitlopers samen met de omgevende cellen. Enkele reuzencellen hebben kleine, optisch lege, vacuole-achtige uitsparingen in het protoplasma. Ook reuzencellen vol partikels van afgebroken cellen en eosinophiele leucocyten komen, zij het spaarzaam, voor. Necrosehaardjes zijn er slechts enkele.

Tenslotte is het opvallend, dat de syncytiaal gerangschikte cellen op verscheidene plaatsen afwijken van het boven beschreven beeld. Het relatief geringe protoplasma, dat meestal homogeen of iets getekend is, neemt toe in omvang en krijgt de neiging om een schuimige structuur aan te nemen. Liggen enkele van deze cellen dicht bijeen, dan ontbreken de optisch lege ruimten. De cellen grenzen aan elkaar, maar het protoplasma is door celwanden duidelijk gescheiden. De kern van deze cellen is relatief klein, en donker gekleurd. Al zijn deze cellen dus nog geen duidelijke schuimcellen, toch dringt zich, door de boven beschreven bijzonderheden, deze gedachte op (plaat H, fig. 2). Tussen deze laatst beschreven cellen en de in syncytiaal verband gelegen cellen zijn allerlei overgangen te vinden.

19-1-1948. Het kind weigert voedsel. Regelmatig worden bloedtransfusies toegediend.

20-2-1948. Zij heeft temperatuursverhoging en is cyanotisch. De huid toont kleine bloedinkjes; het gezicht is licht oedemateus gezwollen. Een röntgenfoto van de longen doet denken aan miliair tuberculose.

27-2-1948. Exitus letalis.

Obductie door Dr R. van Dam.

Uitwendig. Het lijke is dat van een kleuter in slechte voedingstoestand. Aan de rugzijde bevinden zich lijkevlekken. Rigor mortis is aanwezig. Op de huid van het behaarde gedeelte van het hoofd bevindt zich een seborrhoeïsch eczeem met bloedige korstjes. De conjunctivae zijn ontstoken. De corneae zijn troebel; de papillen wijd. De huid en de sclerae zijn sterk icterisch. De buik is opgezet. Vooral op de borst, maar ook op de buik, toont de huid een groot aantal, iets

prominerende, bloederige efflorescenties met korstjes bedekt. Oedemen of cyanose zijn er niet.

Inwendig. De onderhuidse vetlaag is zeer dun en okergeel van kleur.

Buikholte. Het diafragma reikt, zowel links als rechts, tot de 5e rib. De lever komt tot 8 cm onder de rechter ribbenboog uit. In de buikholte bevindt zich ongeveer 250 cm³ niet geheel helder, donker geel vocht. De darmen zijn opgezet. De serosa is glad en glanzend. De appendix is gaaf. Het omentum ligt opgeslagen. Het mesocolon bevat enkele lymphklieren ter grootte van een grauwe erwt. De consistentie is week en het snijvlak groenbruin. De lymphklieren in het mesenterium zijn niet vergroot.

Borstholte. Het kraakbeen der ribben en het borstbeen zijn zonder afwijkingen. De thymus is klein en knobbelig. De consistentie is vast. Het snijvlak is grijs met, verspreid, geelachtige plekjes. Het hartezakje ligt vrij; de binnenwand is glad en glanzend, geelachtig van kleur. In het hartezakje bevindt zich een theelepeld helder geel vocht. De longen liggen vrij in de borstholten, waarin geen vrij vocht aanwezig is.

Hart. De grootte is als die van de vuist van het lijkje. Het gewicht is 55 gram. De hartsholten zijn niet gedilateerd en bevatten okergele en rode stolsels. De kleppen zijn dun en soepel. De hartspier heeft een bruinachtig, wat transparant snijvlak. De linker ventrikel is 5 mm, de rechter 3 mm dik. De kransvaten ontspringen op de gewone plaatsen. Het foramen ovale is gesloten. De hartoren zijn leeg.

Halsorganen. De tong is niet beslagen. De tonsillen tonen beide een ulcererend defect. Het slijmvlies van pharynx, oesophagus, larynx en trachea is gaaf. De schildklier is niet vergroot en heeft een donkerrood snijvlak. Aan beide zijden van de hals bevinden zich gezwollen lymphklieren. Sommige klieren zijn slap van consistentie en hebben een groengrijs snijvlak; andere bevatten vaste, gele haarden met hiertussen rood gekleurde gebieden.

Longen. (plaat H, fig. 2). Beide longen zijn volumineus. De pleurae zijn gaaf en glanzend. Verspreid liggen donkerrode petechiae. Het oppervlak van de onderkwabben toont gele, netvormige structuren op donker groenrode achtergrond. In de bovenkwabben zijn het gele stipjes tegen een dergelijke achtergrond. De consistentie der longen is overal vrij vast en lijkt bijna gehepatiseerd. Bij het doorsnijden knarst het mes. Het snijvlak is oranjegelig rood en wat vlekkelig. Er zijn verscheidene, voor het blote oog duidelijk zichtbare, vergrote alveolen in het overigens compacte weefsel te zien. Bij druk komt weinig, schuimend, niet troebel vocht te voorschijn. Het longweefsel is niet brokkelig. De bronchi hebben een rose slijmvlies; in het lumen ligt wat slijm. De arteriën hebben een okergele wand. Aan de longwortels bevinden zich enkele vergrote lymphklieren, welke hetzelfde beeld hebben als de lymphklieren aan de hals.

Bijnieren. De vorm is plat. Het snijvlak toont een gele schors met een bruine binnenzoom en een geringe hoeveelheid merg.

Nieren. Het gewicht is 85 gram. De dunne kapsels laten gemakkelijk van het oppervlak los. Het oppervlak is glad en roodbruin van kleur. Het snijvlak is roodbruin. De tekening van schors en merg is duidelijk. De glomeruli zijn juist te zien. Pyela en ureteren hebben bleke slijmvliezen. De urineblaas is leeg; het slijmvlies is gelig.

Geslachtsorganen. Vagina, uterus en ovaria zijn zonder afwijkingen, behalve dat de kleur te geel is.

Milt. Het gewicht is 275 gram. De milt is dus zeer groot. Het oppervlak, waarop een paar grijswitte, onregelmatig begrensde plekken voorkomen, is paars-loodkleurig, met een wigvormig, iets uitpuilend, grijswit snijvlak. De rest van het snijvlak is donkerrood en wat korrelig door talrijke, kleine, grijs-witte stipjes ter grootte van follikels.

M a a g. In het lumen bevindt zich slijmige inhoud. De mucosa is glazig en groenachtig grijs.

D a r m e n. Overal is het slijmvlies gaaf. De platen van **P e y e r** zijn niet gezwollen.

L e v e r. (plaat H, fig 5). Het gewicht is 600 gram. De lever is te groot. De rand is stomp. De kapsel is gaaf. Het oppervlak, dat een groene kleur heeft met plaatselijk grijze streepjes, is hier en daar wat rimpelig of licht korrelig. De consistentie is vast. Het snijvlak is groenig bruin. Het bindweefsel om de vertakkingen van vena portae, arteria hepatica en galgangen is vermeerderd. Uit de galwegen komt veel gal. Enkele grote galwegen bevatten zwarte galpropen.

Galblaas en extrahepatische galwegen. De galblaas heeft aan de buitenkant een grijswitte kleur. Het slijmvlies heeft de gewone visnet-tekening. Het lumen bevat, evenals dat der extrahepatische galwegen, een glazige, licht groene massa. Het lumen is nergens verwijd. In de leverhilus en om het pancreas liggen wel veel gezwollen lymphklieren, zoals bij de halsorganen beschreven zijn, maar tekenen van druk door deze klieren op de galwegen zijn niet te zien.

P a n c r e a s. De omvang is vrij groot. De consistentie is te vast. Het snijvlak toont duidelijke kwabjesbouw.

A o r t a. De intima is gaaf.

V e n a c a v a i n f e r i o r. In het lumen bevindt zich vloeibaar bloed.

L y m p h k l i e r e n. Behalve de reeds beschreven lymphklieren zijn er enkele naast de aorta vergroot.

B e e n m e r g. De kleur is donker rood.

S c h e d e l. De schedelkap toont rechts naast de mediaanlijn een defect ter grootte van een rijksdaalder, dat een geelachtige kleur heeft. Elders zijn enkele kleinere haardjes. De dura zit vast aan de schedelkap. De weke hersenvliezen zijn gaaf. De hypophyse toont geen afwijkingen. Op multiple sneden door de hersenen worden eveneens geen afwijkingen gevonden. Eén rotsbeen wordt in toto uitgenomen.

Microscopisch.

H a r t. Spiervezels en interstitium tonen geen bijzonderheden.

T o n g. Onder het slijmvliesepitheel liggen, plaatselijk, enkele kleine groepjes infiltraatcellen.

L o n g e n. (plaat H, fig. 6; plaat I, fig. 1 en 2). De alveolaire bouw is verdwenen. Grote gedeelten van het longweefsel zijn niet meer luchthoudend. Er zijn nog enkele met het blote oog duidelijk zichtbare, luchthoudende blaasjes, gelegen tussen het massieve longweefsel. Dit laatste bestaat uit celrijk interstitium, waarin het bindweefsel zich vermeerderd heeft en waarin bloedvaatjes vol bloed liggen. De alveolen zijn deels dicht gedrukt, deels opgevuld met een celrijk weefsel, waartussen soms ook wat bindweefsel, dat met de **v a n G i e s o n**-kleuring is aan te tonen. Het celrijke weefsel in de alveolen bestaat uit histiocytachtige cellen, fibroblasten en fibrocyten, met verspreid er tussen

hier en daar éénkernige ontstekingscellen. Behalve de genoemde cellen liggen in verscheidene alveolen grote cellen met een betrekkelijk kleine, ronde, donkere kern en een schuimig protoplasma. Deze cellen vullen enkele alveolen bijna geheel op. Ook in de bronchioli respiratorii komen deze voor. Ditzelfde granulatieweefsel ligt eveneens in de longschotten. Schuimcellen zijn ook hier te vinden. Enkele schuimcellen hebben een zeer grote omvang en een groot aantal kernen.

Door kleuring met Soedan-III blijken zowel alveolen als interstitium veel vetachtige stoffen te bevatten, gelegen in de schuimcellen. Dubbelbrekende kristallen zijn in grote hoeveelheden met gepolariseerd licht aan te tonen.

Nieren. De glomeruli zijn niet te celrijk. De tubuli contorti hebben meestal een betrekkelijk nauw lumen, waarin wat eiwithoudend vocht. De bekleedende epitheelcellen zijn gezwollen en hebben een schuimig protoplasma, dat met Soedan-III niet oranje gekleurd wordt. In het interstitium zijn de capillairen flink gevuld met bloed.

Milt. De kapsel is gestrekt. De trabekels zijn uiteengedrongen. De follikels zijn klein en schaars. De pulpa is bloedrijk, plaatselijk zijn er bloedinkjes. De pulpacellen zijn deels gezwollen. Er liggen vrij veel mononucleaire, lymphocytachtige cellen tussen de pulpacellen, zodat de pulpa hier en daar tamelijk celrijk is. Verspreid liggen haardjes, bestaande uit gezwollen pulpacellen, waartussen een wisselend aantal fibroblasten en fibrocyten. Daar deze haardjes vaak door een smalle bloedingszone omgeven zijn, treedt de haardsgewijze bouw nog duidelijker op de voorgrond. Bovendien zijn er haardjes, welke doorbloed zijn en tot necrose neigen. Nergens worden schuimcellen gevonden. In de pulpa is haardsgewijs met de kleuring van van Gieson duidelijk vermeerdering van bindweefsel te zien. Kristallen of vetachtige substanties zijn niet aan te tonen. In een vene wordt de wand plaatselijk doorbroken door een celrijk weefsel, bestaande uit gezwollen reticulumcellen, waartussen wat lymphocytachtige cellen. Dit weefsel puilt uit in het lumen en heeft geen scherp begrensde oppervlak (plaat I, fig. 3 en 4). Voorts zijn er infarcten, met het gewone beeld van bloeding en necrose.

Lever. De levercelbalkjes zijn tamelijk smal; de capillairen hiertussen zijn over het algemeen nogal wijd. De capillairen, welke in de verwijde venae centrales uitmonden, zijn op verscheidene plaatsen eveneens flink verwijd en gevuld met bloed. Opvallend is de vermeerdering van bindweefsel in de driehoekjes van Kiernan. Het bindweefsel is meestal celarm, slechts plaatselijk ligt wat cellig infiltraat. De driehoekjes zijn veel groter geworden door dit bindweefsel, dat met uitlopers tussen de levercelbalkjes dringt. De galgangetjes zijn vermeerderd. Pseudoacini worden niet gevormd, daar de bindweefseluitlopers van de driehoekjes meestal kort zijn. Tussen de levercellen zijn vrij veel galthrombi te vinden.

Pancreas. De eilandjes van Langerhans en het excretoire parenchym tonen geen bijzonderheden. Het interstitium maakt plaatselijk een iets verdikte indruk.

Maag en darm. Het slijmvlies en de overige wandlagen tonen geen bijzonderheden.

Lymphklieren. In lymphklieren, genomen uit verschillende gebieden, valt de grote bloedrijkdom op. Soms zijn de reticulo-endotheliale elementen licht vermeerderd. In een enkele klier liggen in de randsinussen een paar

necrosehaardjes, omgeven door wat gezwollen reticulo-endotheliale cellen. Nergens in de mij ter beschikking staande lymphklieren worden afwijkingen gevonden, zoals in de twee, welke tijdens het leven geëxstirpeerd werden, te zien waren.

H u i d. Eén coupe van de huid stond mij ter beschikking. Hierin zijn op twee plaatsen afwijkingen. 1°. Op één plaats is het huidepitheel wat verbreed. De epitheelcellen zijn hier bijna geheel necrotisch geworden, slechts wat kernkruimels in een homogene, paarse massa zijn over. In dit necrotische weefsel ligt een haar met segmentkernige leucocyten, welke eveneens alle necrotisch zijn. De overgang van dit epitheel naar het er onder gelegen weefsel is scherp. Hierop volgt een strook tamelijk celrijk weefsel, waarvan de cellen een licht onregelmatig ovale tot langwerpige, tamelijk donkere en kleine kern hebben. Slechts enkele kernen zijn wat meer volumineus. De cellen zijn door een kleine hoeveelheid vezelige tussenstof omgeven. Schuimcellen, reticulair cellen of eosinophile leucocyten ontbreken. Het aantal bloedvaatjes is gering. 2°. Op de andere plaats is de epitheellaag opvallend dun; verhoorning is nauwelijks te zien, de papillaire laag ontbreekt. Hierboven ligt een langwerpig weefselstukje, dat dezelfde lengte heeft en in de coupe vrij ligt. Het is aan de bovenkant met een brede strook epitheel, aan de onderkant met een smal strookje epitheel bedekt. Tussen deze twee epitheelagen, welke beide necrotisch zijn, bevindt zich een zeer celrijke weefsellaag, bestaande uit fibroblast- of fibrocytachtige cellen, welke alle meer of minder sterk necrotisch zijn. Hiertussen liggen veel ontstekingscellen en schimmen van bloedvaten. Fijnere structuren zijn door de necrose nergens te zien.

S k e l e t. Een coupe uit de rand van de grote haar in de schedel toont aan, dat het beenweefsel met een scherpe grens in bindweefsel overgaat. In dit bindweefsel, dat vezelrijk maar celarm is, liggen verspreid infiltraatjes van lymphocytachtige cellen. Ook één reuzencel met drie kernen en een paar eosinophile leucocyten worden aangetroffen. De beenbalkjes aan de rand van het defect hebben een celarm merg, dat een voortzetting is van het bindweefsel, dat het schedeldefect opvult. Het gaat geleidelijk over in een tamelijk celarm beenmerg, waarin betrekkelijk veel eosinophile leucocyten voorkomen.

Samenvatting en bespreking.

Een meisje van twee jaar kreeg pijn in de buik en zwelling der lymphklieren aan de hals. Ze had reeds lang een loopoor. Het viel op, dat ze veel dronk. Vroeger had ze uitslag op het hoofd gehad. Bij onderzoek werden, behalve de vergrote lymphklieren, een defect in de benige schedelkap, vergroting van de lever en lichte anaemie gevonden. In een voorbiopsiegeëxstirpeerde lymphklier was de oorspronkelijke structuur vrijwel geheel verdwenen. Het bindweefsel was sterk vermeerderd en liet nog slechts enkele celrijke haardjes over. Deze haardjes bestonden uit reticulair gerangschikte histiocyten, waar-tussen eosinophile leucocyten en reuzencellen met twee of meer kernen lagen: het beeld van eosinophiel granuloom.

In het beloop der ziekte ontstond op de huid van de romp en van het behaarde hoofd een crusteus eczeem. De bij opname reeds palpable lever reikte tenslotte tot de navel. Ook de milt werd te groot. De hoeveelheid urine was bijna 2 L. per dag. De anaemie nam toe en verbeterde niet door bloedtransfusies. Ruim twee maanden voor de dood ontstond een steeds toenemende icterus. Het eczeem had zich tot op de handpalmen uitgebreid. Een tweede lymphklier werd geëxstirpeerd. Hierin was het lymphoïde weefsel ook weer vervangen door reticulair gerangschikte cellen, waartussen reuzencellen en veel eosinophile leucocyten lagen. Vermeerdering van bindweefsel ontbrak hier. Wel neigden de reticulaire cellen naar beelden, welke sterk aan schuimcellen deden denken.

Tegen de dood traden huidbloedinkjes op. De longen toonden op de röntgenfoto veranderingen, welke veel op die bij miliaire tuberculose geleken.

Toen het kind stierf, was het 2 jaar en 9 maanden oud. Bij de obductie van het sterk icterische kind bleken de longen vast en weinig luchthoudend door interstitieel en intra-alveolair gelegen granulatiweefsel, bestaande uit veel bindweefselcellen — fibroblasten en fibrocyten — waartussen lymphocytachtige cellen en hier en daar schuimcellen met vetachtige stoffen en dubbelbrekende kristallen. De hiermee niet gevulde alveolen waren emphysemateus verwijd. Het rechter hart had een hypertrophische wand. In de sterk vergrote lever was het bindweefsel in de driehoekjes van K i e r n a n vermeerderd, waardoor galstuwung was ontstaan. De eveneens sterk vergrote milt toonde enkele infarcten. Door haardsgewijze woekering van de pulpacellen en vermeerdering van bindweefsel in het omgevende weefsel was de oorspronkelijke structuur vrijwel verdwenen. Op één plaats waren gewoekerde pulpacellen door een venewand naar het lumen doorgebroken. In de huid was het epitheel haardsgewijs necrotisch. Hier onder lagen fibroblastachtige cellen. Een defect in de schedelkap was grotendeels opgevuld met celarm bindweefsel.

Het histologisch onderzoek van de twee lymphklieren, tijdens het leven uitgenomen, en de obductie maakten het mogelijk om een mening te vormen over het beloop van de ziekte bij het patiëntje. In beide lymphklieren bleek zich een granulomateus proces ontwikkeld te hebben. Het grondpatroon van dit granulatiweefsel bestond uit reticulair gerangschikte cellen. In één der lymphklieren gingen deze cellen op grote schaal over in bindweefsel; in de andere lymphklier lagen op verscheidene plaatsen cellen, welke aan schuimcellen deden denken. Bij de obductie werd in de longen sterke vermeerdering van

bindweefsel gevonden. Bovendien werden aangetroffen: zeer duidelijke schuimcellen, met dubbelbrekende kristallen en vetachtige stoffen beladen. De longen verenigen daarmee in zich de twee ontwikkelingsneigingen van het reticulair gerangschikte, celrijke weefsel. In de lever kwam alleen de vermeerdering van bindweefsel tot uiting. De milt toonde een celrijk weefsel, dat neigde tot vorming van bindweefsel, waarin echter geen schuimcellen waren te vinden. Ook reuzencellen en eosinophile leucocyten, welke in beide lymphklieren waren aangetroffen, ontbraken in lever, milt en longen. Alleen in de longen waren een paar meerkernige schuimcellen. De onderzochte skelethaard bestond voor het grootste deel uit bindweefsel. In de huidafwijking, welke vlak onder het epitheel gelegen was, vormden reticulaire cellen een reeds ver gevorderde overgang naar bindweefselcellen. Terwijl in de lymphklieren belangrijke gedeelten waren, waarop de diagnose eosinophiel granuloom gesteld kon worden, werd bij de obductie een dergelijke afwijking niet gevonden. Wel werd in de longen, plaatselijk, weefsel aangetroffen, zoals dat bij de ziekte van *H a n d - S c h ü l l e r - C h r i s t i a n* beschreven wordt. De lever toonde uitgebreide vermeerdering van bindweefsel in de driehoekjes van *K i e r n a n*. Deze afwijkingen hebben, evenals het celrijker weefsel in de miltpulpa, niets kenmerkends voor een of ander ziektebeeld.

Op grond van de histologische bevindingen is het zeer waarschijnlijk, dat het ziekteproces zich als volgt heeft ontwikkeld: eerst zijn haarden ontstaan met het beeld van eosinophiel granuloom; vervolgens is het weefsel van deze haarden voor een deel in bindweefsel overgegaan, voor een ander deel in schuimcellen, waardoor het weefsel een beeld als bij lipoid granulomatose kreeg. Tenslotte is in een gedeelte de oorspronkelijke vermeerdering van reticulumcellen blijven bestaan, al ontbraken hierin de eosinophile leucocyten.

De klinische verschijnselen rijmen geheel met het histologische substraat. Het eczeem, de diabetes insipidus, de lymphklierzwellingen en de longafwijkingen komen alle bij eosinophiel granuloom voor. Bij lipoid granulomatose worden bovendien lever- en miltvergroting beschreven. Daar de twee laatst genoemde afwijkingen bij het kind enkele maanden vóór de dood zijn ontstaan, zou ook dit kunnen pleiten voor overgang van eosinophiel naar lipoid granuloom.

Wegens de grote overeenkomst van de histologische afwijkingen met die van het juist besproken patiëntje, zal, al ontbreken voldoende klinische gegevens en obductieverslag, nog een patiënt kort besproken worden.

GEVAL 15. T 24482 (Groningen).

Tj. J.-Z., een vrouw van 57 jaar.

Op 7-4-1941 zond collega P. A. ten Thije te Leeuwarden een „tumor” naar het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen met het verzoek, het histologisch beeld te willen beoordelen.

De klinische gegevens waren als volgt: bij patiënte was in enkele maanden tijds een zwelling op de rug ontstaan. Deze zwelling zat vastgegroeid op de ribben en was hiervan bij de operatie moeilijk los te praepareren. De huid er boven echter was verschuifbaar.

Pathologisch-anatomisch onderzoek.

Macroscopisch. Het weefselstuk is onregelmatig, min of meer spoelvormig; de lengte is 8,5 cm, de breedte 5,5 cm. Het oppervlak is tamelijk glad en bestaat uit fibreus weefsel, waarop wat bindweefselflardjes en kleine kwabjes vetweefsel vastzitten. Excentrisch toont het oppervlak een vrij diep defect, waarvan de bodem door brokkelig, gelig weefsel wordt gevormd. Op het snijvlak blijkt de laag gelig weefsel 0,5 tot 0,75 cm breed te zijn. Voor het overige is het snijvlak compact, bleek grijs, met enkele ietwat glazige bindweefselchotten. Het oppervlak wordt gevormd door een ongeveer 0,3 cm dikke bindweefselkapsel.

Microscopisch. De kapsel van het „gezwel” wordt gevormd door bindweefsel, waarin, vlak onder het oppervlak, op enkele plaatsen stukjes spierweefsel liggen. Van de kapsel uitgaande strekken zich bindweefselchotten uit in een celrijk weefsel, dat verschillende beelden te zien geeft. Vaak voorkomend zijn haardjes, omgeven door tamelijk celrijk bindweefsel en opgebouwd uit cellen met vrij grote, licht onregelmatige, ovale kernen. De hoeveelheid chromatine in de kernen is, vooral in de wat grotere, gering en is opgehoopt in enkele draden en in de kernmembraan. Vaak is een nucleolus te zien. Mitoses zijn sporadisch. De hoeveelheid protoplasma is gering. Daar vaak een weinig vocht, dat bij de haematoxyline-eosine kleuring geen kleur heeft aangenomen, tussen de cellen ligt, blijkt, dat het protoplasma der cellen onderling samenhangt. Deze hoeveelheid vocht is soms zo groot, dat de cellen slechts door enkele spichtige uitlopers van het protoplasma verbonden zijn. Op andere plaatsen ligt tussen de cellen een homogene, bleek paarse of paarse stof. Waar deze tussenstof in omvang is toegenomen en een vezelige structuur heeft gekregen, worden de celkernen kleiner, langwerpiger en donkerder; geleidelijk gaan de cellen in een celrijk bindweefsel over. Op andere plaatsen neemt het protoplasma in omvang toe, zodat de cellen dichter bijeen liggen en het protoplasma geen netwerk meer vormt. Ook de structuur van het protoplasma verandert; dit wordt schuimig. Deze laatste verandering is vooral te vinden aan de rand van necrosehaardjes, welke in de omgeving van het macroscopisch zichtbare defect zeer talrijk zijn. De cellen zijn dan tot schuimcellen geworden. Met Soedan-III-kleuring blijken zich vetachtige stoffen in deze cellen te bevinden. Soms zijn in de rand van deze necrosehaardjes dubbelbrekende kristallen te zien. De in reticulair verband liggende cellen vormen dus als het ware het grondpatroon, dat tot verschillende histologische beelden leidt. Dit grondpatroon is bovendien vrijwel steeds met andere cellen doorzaaid. In de eerste plaats vallen de eosinophile segmentkernige leucocyten op. Deze zijn soms zeer talrijk. Op andere plaatsen zijn er slechts enkele, bij voorbeeld tussen de schuimcellen. Ook in het tamelijk celrijke bindweefsel en in dat van de celarme bindweefselchotten komen deze

eosinofielen voor. Verscheidene necrosehaardjes bevatten zelfs een groot aantal hiervan. Lymphocytachtige cellen zijn minder algemeen verspreid. In de meeste gebieden zijn slechts enkele te zien, maar soms kunnen door deze cellen tamelijk grote en grillige veldjes gevormd worden. De kernen, welke meestal de grootte van die van een lymphocyt hebben, kunnen ook kleiner zijn. Plasmacellen zijn betrekkelijk schaars. Veelvuldiger dan deze zijn neutrophiele segmentkernige leucocyten, welke bij voorkeur om of in necrosehaardjes te vinden zijn. Het beeld der necrosehaardjes is niet uniform. Naast vrijwel homogene haardjes komen andere voor met talrijke segmentkernige leucocyten, zowel eosinofiel, als neutrofiel, welke slechts geringe neiging tot verval tonen. Tussen deze leucocyten zijn dan schimmen van andere cellen zichtbaar. Reuzencellen komen hier en daar voor. De diameter is meestal tweemaal die van de reticulair gerangschikte cellen. Het aantal kernen is één of twee, zelden meer. De hoeveelheid chromatine is vrij groot.

Een zekere diagnose kon niet gesteld worden. De mogelijkheid van een oude osteomyelitis werd overwogen.

Toen ik voor enige tijd aan collega ten Thije vroeg of hij uitvoeriger klinische gegevens kon verstrekken, was zijn antwoord, dat volgens de huisarts de patiënte in 1942 zeer langzaam cachectisch overleden was. Over de omstandigheden waaronder de dood was ingetreden en over de verschijnselen vóór die tijd was niets bekend. Wel had collega ten Thije in October van het jaar te voren — dus in 1941 — een bij dezelfde patiënte uit de hals geëxstirpeerde lymphklier ter onderzoek ontvangen. Een coupe van deze lymphklier stelde hij mij welwillend ter beschikking.

Microscopisch. De coupe van het lymphklierweefsel bestaat uit twee stukjes, respectievelijk $1\frac{1}{2} \times 1$ cm en $1,2 \times 0,8$ cm. De oorspronkelijke structuur is, op een enkel plekje na, geheel verdwenen en vervangen door een weefsel, dat in principe dezelfde bouw heeft, als de „tumor”, welke met de ribben vergroeid was. In de lymphklier is echter de necrose veel geringer. Ook zijn er slechts weinig schuimcellen. De reticulair gerangschikte cellen neigen veelvuldig tot overgang naar bindweefselcellen. Het grote aantal eosinofiele leucocyten is overal opvallend.

Samenvatting en beschouwing.

Bij een vrouw van 57 jaar ontstond in enkele maanden een zwelling op de rug, vergroeid met de ribben. Daar de „tumor” niet gemakkelijk van de benige onderlaag te verwijderen was, toonde het operatiepraeparaat een defect met een gelige, necrotische bodem. Histologisch bestond het weefsel uit reticulair gerangschikte cellen, welke allerlei overgangsstadia naar bindweefsel-, maar ook naar schuimcellen toonden. Schuimcellen lagen vooral aan de rand van necrosehaardjes. Het reticulaire weefsel was dicht doorzaaid met eosinofiele segmentkernige leucocyten, terwijl ook neutrophiele leucocyten en lymphocyten voorkwamen. In de schuimcellen lagen vetachtige stoffen, welke deels dubbelbrekend waren.

Ongeveer een half jaar later werd proefexcisie verricht van een gezwollen lymphklier aan de hals. Hierin werden histologisch dezelfde beelden gevonden als in de zwelling op de rug, met dit verschil evenwel, dat het reticulaire weefsel voor het grootste deel de vorm van een celrijk bindweefsel had aangenomen. De hoeveelheid necrosehaardjes en schuimcellen was gering. Het aantal eosinophielen was weer opvallend groot.

Hoogstens een jaar na de proefexcisie van de lymphklier is de patiënte cachectisch overleden.

De zeer schaarse klinische gegevens maken het onmogelijk iets met zekerheid over de aard van de ziekte van deze patiënte te zeggen. Allerlei ziekteprocessen, zoals sarcoom, retotheelsarcoom, tuberculose en dergelijke kunnen uitgesloten worden geacht. Echter, dat dit een ziekteproces is geweest, gelijkend op dat van het patiëntje M. K., komt mij op grond van de histologische bevindingen waarschijnlijk voor. In beide gevallen was er een grondpatroon van reticulair gerangschikte cellen, welke aan de ene kant neigden om in bindweefsel over te gaan, aan andere kant om in schuimcellen te veranderen. Bij beide patiënten nam tegen de dood de neiging om meer bindweefsel te vormen toe. Eveneens werden bij beide veel eosinophiele leucocyten gevonden, hoewel deze bij de obductie van M.K. verdwenen bleken te zijn. Bij patiënte Tj. J.-Z. zal het ziekteproces zeer waarschijnlijk, behalve plaatselijk, ook gegeneraliseerd geweest zijn en tot de dood geleid hebben.

Het lijkt mij niet verantwoord verder te gaan dan de mogelijkheid van lipoid granulomatose bij deze patiënte te overwegen.

Na de bespreking van de verschillen en van de overeenkomsten tussen eosinophiel granuloom en lipoid granulomatose, aan de hand van de gevallen uit de litteratuur en van de eigen gevallen, kan gezegd worden, dat geen scherpe grens, klinisch noch morphologisch, te trekken is tussen deze twee ziektebeelden.

Conclusie:

Eosinophiel granuloom van het skelet en lipoid granulomatose zijn onderling niet scherp te scheiden. Deze ziektebeelden kunnen daarom als uitingen van éénzelfde ziekteproces beschouwd worden.

HOOFDSTUK V.

HET VERBAND TUSSEN EOSINOPHIEL GRANULOOM, LIPOID GRANULOMATOSE EN DE ZIEKTE VAN LETTERER-SIWE.

In hun eerste publicatie over eosinophiel granuloom van het skelet hebben Lichtenstein en Jaffé in een voetnoot een zuigeling van 10 maanden vermeld, met een histologisch goed gekenmerkt eosinophiel granuloom in de radius. Enkele jaren later beschreven Jaffé en Lichtenstein de ziektegeschiedenis van het kind uitvoerig. Twee maanden na de operatie van de radius was het kind gesuiccombeerd met alle verschijnselen van de ziekte van Letterer-Siwe, zoals deze ziekte genoemd wordt naar de onderzoekers, die de eerste gevallen beschreven hebben. Het is begrijpelijk, dat daarom door Jaffé en Lichtenstein verband gezocht werd tussen eosinophiel granuloom van het skelet en de ziekte van Letterer-Siwe.

Dat er overgangsgevallen verondersteld werden tussen lipoid granulomatose — vroeger meer genoemd ziekte van Hand-Schüller-Christian — en infectieuze reticulo-endotheliose of ziekte van Letterer-Siwe blijkt onder anderen uit de publicatie van Glanzmann en Walthard. Deze beschreven een meisje, dat klinisch verscheidene symptomen van lipoid granulomatose en daarnaast van infectieuze reticulo-endotheliose toonde. Kort voor de dood was het klinisch beeld als bij de ziekte van Letterer-Siwe. De patholoog-anatoom stelde echter na de obductie de diagnose: ziekte van Hand-Schüller-Christian.

Het is dus zeer wel mogelijk, dat er overgangen bestaan tussen de drie genoemde aandoeningen. Ik zal aan de hand van een aantal gevallen trachten aan te tonen, dat er geen scherpe grens te trekken is. Eerst zal echter een korte beschrijving van de klinische en pathologisch-anatomische verschijnselen van de ziekte van Letterer-Siwe volgen.

Het aantal in de litteratuur vermelde gevallen is gering. Behalve de titel ziekte van Letterer-Siwe of van Abt-Letterer-Siwe zijn de volgende benamingen gebezigd:

aleucaemische reticulose;
acute reticulose;
infectieuze reticulose;
reticulo-endotheliose;
infectieuze reticulo-endotheliose;
granulomateuze reticulo-endotheliose;
niet-lipoide reticulo-endotheliose;
niet-lipoide histiocytose.

Enkele van deze benamingen wijzen in de richting van een infectieus agens als oorzaak van de ziekte. Het gelukte in enkele gevallen om tijdens het leven bacteriën uit het bloed te kweken. Ook na de dood kon soms uit de milt een bacterie gekweekt worden. Over de betekenis van deze infecties zal later meer gezegd worden.

Meestal worden zuigelingen en kleuters het slachtoffer van deze bijna zonder uitzondering dodelijk verlopende ziekte. De kinderen maken soms een pasteuze indruk. De ziekte duurt enkele weken tot enkele maanden. Langer dan een jaar komt zelden voor. De patiënt heeft koorts van een wisselend type: soms hoog tot boven 40° C., dan weer is er enige tijd vrijwel geen temperatuursverhoging. Aan de koorts gaat in enkele gevallen een of andere infectie vooraf: bij voorbeeld otitis media of mazelen.

Zwelling van milt en lever staat op de voorgrond. Vooral de omvang van de milt kan zeer groot worden. Deze reikt soms tot in het bekken.

De lymphklieren zijn eveneens vaak gezwollen. Gegeneraliseerde lymphklierzwelling komt voor. Ook plaatselijke lymphklierzwellingen, bij voorbeeld in de oksels of in de liezen, zijn mogelijk.

De afwijkingen van de huid kunnen verschillend zijn. Op het hoofd komt seborrhoeïsch eczeem voor. De romp kan met papeltjes bedekt zijn. De papeltjes kunnen in ulcera overgaan via een stadium, waarin deze met schilfers of korsten bedekt zijn. Tijdens de ziekte ontstaan nu en dan petechiae. Kort voor de dood vindt men deze vrijwel steeds. Dergelijke bloedinkjes zijn dan verspreid over het gehele lichaam, maar vooral over de romp en het gelaat.

In enkele gevallen zijn er skelethaarden, in de schedelkap of elders. De daardoor veroorzaakte defecten kunnen een grote omvang hebben en ook groot in aantal zijn.

Ulcererende tonsillitis is een minder frequent voorkomend symptoom, evenals longafwijkingen, bij voorbeeld bronchopneumoniën.

Bij bloedonderzoek wordt vaak een progressieve anaemie gevonden. Het haemoglobinegehalte kan tot 15% dalen, de erythrocyten tot onder 1.000.000. Het witte bloedbeeld toont geen kenmerkende veranderingen.

Bij histologisch onderzoek valt op, dat er uitgebreide woekering is van reticulumcellen en endotheelcellen in allerlei organen, vooral in milt, lever, lymphklieren, beenmerg, huid, thymus, tonsillen, en in het lymphoïde weefsel van de tractus digestivus. Ook in de longen en in het hart, rond de nierbekkens, in het pancreas en in de klieren van interne secretie zijn woekeringen mogelijk. De gewoekerde reticulumcellen liggen diffuus verspreid of in noduli. De cellen zijn groot en rond of polygonaal van vorm. Het protoplasma is bleek en bevat geen lipoid. De onregelmatig ronde of ovale kern is meestal betrekkelijk arm aan chromatine. Soms komen reuzencellen met twee of meer kernen voor. Verspreid tussen deze cellen liggen enkele lymphocyten en plasma-cellen. Eosinophile leucocyten zijn zeldzaam.

De prognose van dit lijden is slecht. Na een ziekteduur van een halve maand tot een half jaar sterven de meeste patiënten.

Bij het lezen van de verschillende ziektegeschiedenissen valt onmiddellijk op, dat de klinische symptomen van geval tot geval sterk kunnen wisselen. Ook het histologisch onderzoek toont uiteenlopende beelden. Het is niet mogelijk om de toestand van de patiënt aan de hand van één klinisch gegeven, bij voorbeeld ziekteduur, temperatuursverhoging of anaemie, te beoordelen. Bij een zeer korte of tamelijk lange ziekteduur kan de anaemie in beide gevallen beduidend of gering zijn en kunnen de histologische afwijkingen zeer veel op elkaar gelijken. Toch blijkt de ziekteduur een belangrijke indicator te zijn. Deze zal daarom meer dan de histologische afwijkingen, een der voornaamste criteria zijn voor het opstellen van een reeks gevallen van de ziekte van Letterer-Siwe, waarbij aan het begin ernstige en snel dodelijk verlopende ziektegevallen geplaatst zullen worden; daarna komen de langer durende en tenslotte de grensgevallen.

Roussy en Oberling.

Een meisje van 8 maanden werd 2 weken voor de dood ziek. Op de handpalmen ontstond een purpura-achtig exantheem, dat zich snel over het gehele lichaam uitbreidde. Het bestond uit rode, deels confluerende vlekjes, met een schilferende huid of een droge korst bedekt. De lever was iets, de milt en de okselklieren waren duidelijk gezwollen. De temperatuur schommelde tussen 38° en 39° C. Bij het bloedonderzoek bleek het haemoglobinegehalte 36 % te zijn. Het aantal erythrocyten bedroeg 4.100.000, het aantal leucocyten 10.000, waarvan 75% lymphocyten. Vlak voor de dood had het kind bloeddarrhoe. De bloedcultuur

was negatief. Drie weken vóór het begin der ziekte had het kind een absces in de oksel gehad, dat na incisie snel genezen was.

Obductie. De milt was sterk in omvang toegenomen en toonde op het snijvlak geen follikels. De lever, talrijke lymphklieren, de tonsillen en de thymus waren vergroot. De platen van Peyer waren gezwollen en deels doorbloed. De gezwollen follikels van het colon ulcereerden.

Histologisch onderzoek. In de milt was een diffuse woekering van grote cellen met een ronde, ovale of ingedeukte, betrekkelijk chromatine-arme kern. Het protoplasma bevatte soms gefagocyteerde partikels. Deze cellen lagen los. Er waren enkele meerkernige reuzencellen. Verspreid lagen necrose- en bloedingshaardjes. In alle organen, welke vergroot waren, kwamen deze woekeringen voor, ook in het beenmerg en in de huid. In de huid lagen de gezwollen cellen vooral perivasculair, alsof deze van de cellen van de adventitia afstamden. De grote cellen werden beschouwd als gezwollen reticulumcellen. In het lumen van de sinussen van milt en beenmerg en in de capillairen van de lever werden deze cellen aangetroffen. De deze vaten bekledende cellen waren niet gezwollen. De kweek uit de milt was negatief. Obductie werd twee uren na de dood verricht.

Podvinec en Terplan.

Een meisje van 1 jaar werd plotseling ziek en stierf na 16 dagen. Tijdens haar ziekte had het pasteuze kind gegeneraliseerde lymphklierzwelling en vergroting van lever en milt. De temperatuur steeg tot 39,5° C. In het bloed was het haemoglobinegehalte 65%, het aantal erythrocyten 3.200.000, het aantal leucocyten 10.800, met 48% lymphocyten. De bleke huid was met talrijke petechiae bezaaid.

Obductie. De lymphklieren hadden een grijsrood of rood snijvlak, met kleine, gelige necrosehaardjes. In de 180 gram zware milt waren de follikels onduidelijk. De longen toonden bronchopneumonische haardjes. De te grote tonsillen ulcereerden. Beide middenoren waren etterig ontstoken.

Histologisch onderzoek. In milt, lymphklieren en beenmerg woekerden gezwollen reticulaire cellen, vaak met twee of drie kernen. De grootste van deze cellen phagocyteerden en hadden vacuolair protoplasma. In de alveolensepta der longen lagen groepjes gezwollen reticulumcellen, waartussen reuzencellen en fibroblasten, zodat een op granulatieweefsel lijkend beeld ontstond. In het hart werden perivasculair enkele groepjes reticulumcellen aangetroffen. In de etter uit de middenoren en de bronchopneumonische haardjes werden geen bacteriën gevonden.

Uher.

Een meisje van 1½ jaar werd, nadat zij volgens de ouders 2 weken te voren longontsteking had gehad, 17 dagen voor de dood ziek met angina en hoge koorts. Overal in de huid ontstonden petechiae. Lymphklieren, milt en lever waren gezwollen. In het bloed was het aantal erythrocyten 3.200.000. Het haemoglobinegehalte bedroeg 80%, het aantal thrombocyten 47.800.

Obductie. De lever en alle lymphklieren waren vergroot. De milt was 1½ maal te groot en had een snijvlak met knobbeltjes.

Histologisch onderzoek. In milt en lymphklieren woekerden grote, heldere reticulumcellen diffuus en haardsgewijs. In nieren, longen, beenmerg en

darmfollikels lagen deze cellen haardsgewijs. Veel ervan hadden twee kernen. De cellen van K u p f f e r waren gezwollen.

H.-U. Guizetti.

Een meisje van drie maanden ging drie weken voor de dood hoesten. Ze kreeg koorts tot 39° C. De huid van de romp werd met petechiae en uitslag als bij miliaria rubra bezaaid. Kort voor de dood ontstonden ook petechiae op handen en voeten. Het kind stierf met longafwijkingen en hevige dyspnoe.

Obductie. Er was emphyseem van het losmazige weefsel van borst en hals. In de verbrede longsepta lagen fijne korreltjes. De milt woog 260 gram, op het snijvlak waren geen follikels te zien. De lever was vergroot, evenals de thymus, waarvan het snijvlak gele en rode haardjes toonde. In de proximale metaphyse van de rechter humerus bevond zich een 3 × 2 cm metende haard met grijsgeel, deels tamelijk week weefsel.

Histologisch onderzoek. In lever, milt, lymphklieren en longen was een min of meer uitgebreide woekering van reticulumcellen. Het aantal reuzencellen was gering. Necrose- en bloedingshaarden en phagocytose kwamen weinig voor. In de thymus waren deze veranderingen in veel sterkere mate ontwikkeld. De endotheelcellen van de sinussen in de milt en de cellen van K u p f f e r in de lever waren deels gezwollen en lieten ook los. In het lumen van deze bloedvaatjes lagen gezwollen reticulumcellen. Soms woekerde het sinusendotheel duidelijk in het lumen. De cystewand in het femur bestond uit spoelcellen. Hiertussen lagen gezwollen reticulumcellen in groepjes of diffuus verspreid. Elders in het beenmerg lagen kleine groepjes gezwollen reticulumcellen. In het normale beenmerg viel het grote aantal eosinophile leucocyten op. Uit de milt werden anhaemolytische streptococci gekweekt.

A k i b a.

Een meisje van bijna één jaar werd 6 weken voor de dood ziek met hoge koorts en huiduitslag, vooral op de romp. Later ontstonden petechiae en heftige enteritis.

Obductie. Er was dubbelzijdige, ulcererende tonsillitis. De sterk gezwollen halslymphklieren en de vergrote milt toonden op het snijvlak talrijke gele haardjes. In het colon waren de follikels gezwollen en ulcereerden.

Histologisch onderzoek. De milt- en lymphklierstructuur was vrijwel verdwenen en vervangen door grotere en kleinere haardjes van „grote cellen”. In de grote haardjes was necrose en lagen enkele klompjes streptococci. De sinusendotheelcellen waren niet gezwollen, wel lagen in het lumen enkele gezwollen reticulumcellen. In de vette gedegenerende lever was een enkel groepje grote cellen te zien.

L a n e en S m i t h.

Een meisje had bij de geboorte een haemorrhagische rash, welke de volgende dag ging prominieren en schilferen. Deze eruptie verdween, behalve hier en daar verspreid een enkel met helder vocht gevuld blaasje, ook op het mondslijmvlies. Ruim 5 weken na de geboorte ontstonden snel met haemorrhagisch vocht gevulde blaasjes, tot erwtgroot, soms met gelig bruine korsten bedekt. Het mondslijmvlies toonde bloedinkjes. In de longen was röntgenologisch een te

dichte tekening. Het haemoglobinegehalte bedroeg 60%, het aantal erythrocyten 3.380.000. Het kindje stierf, toen het 7 weken oud was.

Obductie. De milt en de lever waren vergroot en wogen respectievelijk 70 en 240 gram. De longen hadden vaste, donker paarse onderkwabben. In het mesenterium lagen vergrote lymphklieren met bloedig snijvlak. De platen van Peyer van het ileum en de follikels van het colon waren gezwollen.

Histologisch onderzoek. In milt en lymphklieren woekerden dicht opeen groepjes grote, mononucleaire cellen, met vetdruppeltjes in het protoplasma, dat voor een klein deel dubbelbrekend was. Er waren necrosehaardjes. In lever, longen en darm lagen dergelijke cellen, in groepjes of diffuus verspreid; in de huid lagen deze vlak onder de epidermis, vooral om de vaten. Het protoplasma was in de oudere haardjes vaak schuimig. Het huidepitheel was soms onderbroken. In alle grote organen met „grote” cellen werden lipoiden gevonden, deels dubbelbrekend.

Letterer.

Een jongen van 4 maanden kreeg petechiae op romp en handpalmen. Boven dien gingen beide oren lopen. De petechiae breidden zich uit en werden tot blaasjes, welke, na stuk krabben en indrogen, met korstjes bedekt werden. In liezen en oksels ontstonden ulcera. De temperatuur steeg tot boven 40° C. Het bloed bevatte 65% haemoglobine en 5.600.000 erythrocyten. De jongen werd 6½ maand oud.

Obductie. De gezwollen lymphklieren waren plaatselijk veretterd. De thymus was hard en vergroot, met op het snijvlak talrijke, tot erwtgrote abscessen. Het snijvlak van de te grote milt toonde donkerblauwe haardjes. Het linker middenoor was gevuld met etter. Het rechter oor werd niet onderzocht. De lever was te groot en had een bleek snijvlak.

Histologisch onderzoek. In alle vergrote organen woekerden, diffuus of haardsgewijs, grote, reticulumachtige cellen, welke deels phagocyteerden en soms twee of drie kernen bevatten. Meerkernige reuzencellen waren zeldzaam. Necrose in deze haardjes van gezwollen cellen was soms zeer uitgebreid. In de thymus lagen aan de rand der abscessen macrophagen met vetdruppeltjes. In de huid lag de celwoekering vlak onder de epidermis. Deze celwoekering was hier vooral perivasculair gerangschikt. De gezwollen cellen van Kupffer lieten soms los. In de sinussen van de milt en in de levercapillairen lagen grote, gezwollen reticulumcellen. De endotheelcellen van de miltsinussen waren niet gezwollen.

Freud, Grossman en Dragutsky.

Een jongen van 7 maanden kreeg, na angina, gegeneraliseerde lymphklierzwellingen. Een proefexcisie toonde woekering van grote, bleke, reticulo-endotheliale cellen, waarvan het schuimige protoplasma veel lipoid bevatte. Retrosternaal was er een grote schaduw. Twee maanden later ontstonden huidbloedingen. Het aantal thrombocyten bedroeg 78.000; het aantal erythrocyten 2.400.000; het haemoglobinegehalte 27%. Na een ziekte duur van ongeveer 2½ maand stierf het kind.

Obductie. Gegeneraliseerde lymphklierzwellingen en een grote, retrosternale tumor waren de belangrijkste afwijkingen.

Histologisch onderzoek. In de lymphklieren werden, behalve wat bij de biopsie gevonden was, bovendien reuzencellen, tot 30 kernen bevattend, aangetroffen en verder necrose- en bloedingshaardjes. In de retrosternale massa lagen groepjes histiocytair cellen tussen talrijke, prolifererende fibroblasten. Plaatselijk waren er alleen bindweefselcellen, met collageen als tussenstof. Overal bevond zich veel lipoid, ook dubbelbrekend. In de longsepta lag enig granulatiweefsel, met fibroblasten, ophopingen van lipoid en enkele eosinophile leucocyten.

Jaffé en Lichtenstein.

Een meisje van ruim 9 maanden kreeg een pijnlijke zwelling boven de linker pols met een defect in het distale derde deel van de radius. Het histologisch beeld was kenmerkend voor eosinofiel granuloom van het skelet: grote, gezwollen reticulumcellen, waartussen talrijke eosinophile leucocyten en, verspreid, necrose- en bloedingshaardjes. De rest van het skelet was zonder afwijkingen. Het kind kreeg hierna koorts en zwelling van milt, lever en lymphklieren. De huid toonde uitgebreide afwijkingen: op het hoofd seborrhoeachtige dermatitis, terwijl overal elders oppervlakkige ulceraties en petechiae ontstonden. Het kind stierf 3 maanden na het ontstaan van de zwelling boven de pols.

Obductie. Deze bevestigde de klinische diagnose: ziekte van Letterer-Siwe.

Histologisch onderzoek. In alle organen was een vermeerdering van histiocyten, vooral in lymphklieren, lever, milt, huid, longen, beenmerg, colon en in de nierhili. In lymphklieren en milt lagen grote groepjes histiocyten, in andere organen kleine groepjes. De histiocyten hadden soms twee kernen; er waren enkele reuzencellen. Veel cellen hadden erythrocyten en pigment gefagocyteerd. In de grotere haardjes kwamen bloeding en necrose voor. Plaatselijk lagen tussen de histiocyten wat plasmacellen, lymphocyten en segmentkernige neutrophiele leucocyten. Eosinophile leucocyten werden niet gevonden.

Siwe.

Een meisje kreeg, toen zij dertien maanden oud was, een pijnlijke zwelling aan het linker been. Na een maand was dit genezen. Weer een maand later kreeg zij speldeknoop- tot erwtgrote, rode plekjes op de huid van het gehele lichaam, ook op de handpalmen en op de voetzolen. De temperatuur steeg tot 39,2° C. Er was gegeneraliseerde lymphklierzwelling. In het bloed bedroeg het haemoglobinegehalte 40%, het aantal erythrocyten 2.400.000 en dat der thrombocyten 1.468.000. In het skelet werd röntgenologisch alleen een opheldering in de linker fibula gevonden. Eén maand na het ontstaan van de huiduitslag volgde de dood.

Obductie. De milt was sterk vergroot en woog 350 gram. De lever was matig vergroot. Het snijvlak van de gezwollen lymphklieren had een bruingele tot donkerrode kleur. Het lymphoide apparaat van de darm was gezwollen. Het snijvlak van de longen toonde hennepzaadgrote, rode, vrij vaste haardjes. De holte in de fibula was met troebel vocht gevuld, de wand hiervan was geleachtig.

Histologisch onderzoek. In milt, lymphklieren en thymus woekerden grote, heldere, syncytiale cellen. De endotheelcellen van de sinussen in de milt en de cellen van Kupffer waren gezwollen. In de longen lagen haardjes van grote,

bleke, syncytiale cellen. De cystewand in de fibula bestond uit grote, heldere cellen met veel vetkorrelcellen, enkele reuzencellen en wat lymphocyten en leucocyten; hieromheen lag een kapsel van bindweefsel. Het beenmerg was normaal.

Wallgren I.

Een meisje van één maand kreeg uitslag op het hoofd, welke zich langzamerhand over de gehele romp uitbreidde, vooral na een lichte, catarrhale infectie van de bovenste luchtwegen. Na $3\frac{1}{2}$ maand ziek te zijn geweest, had het kind uitslag, welke geelk op seborrhoe, maar dit toch niet was. Er waren bloedinkjes op de gingiva. De schedelkap toonde verscheidene defecten. Het haemoglobinegehalte daalde tot 38%, het aantal erythrocyten tot 1.460.000. De temperatuur was licht verhoogd. Even voor het kind — 5 maanden oud — stierf, ontstonden bloedinkjes in mondslijmvlies en huid.

Obductie. De schedeldefecten waren met een gelig weefsel gevuld. De milt en de lever waren vergroot, evenals de mesenteriale lymphklieren.

Histologisch onderzoek. In het stratum papillare van de huid lagen groepjes grote, bleke cellen in reticulair verband. De epidermis hierboven was smal of verdwenen. De endotheelcellen van sommige bloedvaatjes waren gezwollen. Deze reticulo-endotheliale woekering werd ook in de schedelhaarden, in de thymus en in de lymphklieren gevonden. Verspreid tussen de gewoekerde cellen lagen osteoclastachtige cellen en wat eosinophile leucocyten, voorts necrose- en fibrosehaardjes. Nergens werden lipoiden gevonden, behalve soms in de gezwollen reticulumcellen in de omgeving van de necrosehaardjes.

Abt en Denenholz.

Een jongen van twee jaar kreeg op het hoofd een niet pijnlijke, pulserende, weke zwelling, waaronder zich in het schedeldak een groot defect bevond. Later werden lever en milt te groot. De temperatuur was verhoogd tot 40° C. Het haemoglobinegehalte van het bloed en het aantal erythrocyten daalden voortdurend. Even voor de dood, ongeveer 4 maanden na het ontstaan van de zwelling op het voorhoofd, was het haemoglobinegehalte 30% en het aantal erythrocyten 1.170.000; het aantal leucocyten bedroeg 3000.

Obductie. Milt en lever waren vergroot en wogen respectievelijk 375 en 900 gram. De lymphklieren waren gezwollen. De tumor op het hoofd was geel, met op het snijvlak bloedingen, en strekte zich uit van de subcutis, via een defect in het bot, tot op de dura.

Histologisch onderzoek. In de schedelhaard lagen grote, reticulumachtige cellen, met in het protoplasma soms geophagocyteerde granulae. Er waren enkele reuzencellen. Deze grote reticulumcellen lagen ook in de alveolen en in de alveolairschotten van de longen; bovendien haardsgewijs in de levercapillairen en diffuus in de miltpulpa, waarin het bindweefsel vermeerderd was. In de lymphklieren was woekering van grote reticulumcellen.

Wätjen.

Een jongen van 6 maanden kreeg impetigineuze uitslag op het hoofd, terwijl op de romp eczeem, verdacht voor lues, ontstond. De Wassermann-reactie van moeder en kind was negatief. Het mondslijmvlies ging ulcereren.

Deze huid- en slijmvliesafwijkingen recideverden enkele malen: vlak voor de dood waren ze zeer uitgebreid. Patiënt had koorts. De tanden vielen uit. Na een ziekte duur van 4 maanden stierf het kind.

Obductie. De huid van de romp toonde een uitgebreid exantheem van solitaire of samenvloeiende ulcera. Ook op het behaarde hoofd en in de nek waren efflorescenties. De nog aanwezige tanden zaten los. De gingiva ulcereerde. Aan de wortels van enkele tanden hingen gele granulomen. Het linker middenoor bevatte etter. De zesde rib rechts was gebroken, ter plaatse van een haardvormige zwelling, waarin gele granulaties lagen. Op het snijvlak der longen waren kleine, submiliaire, grijswitte haardjes te zien. De milt was te groot en zonder duidelijke follikels.

Histologisch onderzoek. De gingiva toonde ulcera, omgeven door vaat- en celrijk granulatieweefsel, bestaande uit histiocyten, lymphocyten, plasma-cellen, eosinophiele leucocyten en fibrocyten. Plaatselijk was er fibrose.

Het aantal veelkernige reuzencellen was gering. Er waren necrosehaardjes. Soms traden grote histiocyten op de voorgrond en vormden knobbeltjes, waarin ookschuimcellen, eosinophiele leucocyten, lymphocyten en plasmacellen lagen. Het lipoidgehalte was wisselend, het grootst in de omgeving van de necrosehaardjes. De ribhaard bestond uit granulatieweefsel met veel lipoid. Elders in het beenmerg werd nog een enkel granuloomhaardje gevonden, maar dan zonder botafbraak. In de papillen van het corium, vlak onder de epidermis, lagen haarden gezwollen histiocytaire cellen, waarvan slechts een enkele met schuimig protoplasma en enig lipoid. De bodem der huidulcera werd gevormd deels door een niet-specifiek granulatieweefsel, deels door celhaarden, zoals in de papillen, maar dan met veel eosinophiele leucocyten en enkele reuzencellen. Om de hypophyse, in de thymus, in de milt en in sommige lymphklieren lag diffuus granulatieweefsel, met of zonder schuimcellen of lipoid. In de longen lag dit granulatieweefsel haardsgewijs. Het bindweefsel van de driehoekjes van Kiernan was verbreed met hier en daar wat granulatieweefsel. De galgangetjes leken vermeerderd. In verscheidene andere organen werd nog enig granulatieweefsel aangetroffen.

Rietschel; Lorenz.

Een jongen van één jaar was vier maanden ziek. Aanvankelijk ontstonden blaasjes op handpalmen en voetzolen en uitslag op de romp; later ontwikkelde zich een langzaam groeiende zwelling bij het rechter oog. Een maand voor de dood was de romp met rode, schilferende knobbeltjes bedekt en toonde het hoofd dikke, deels nattende korsten. Rechts was een loopoor. De temperatuur was verhoogd. De milt was toen nog niet te voelen, maar deze reikte tenslotte tot in het bekken. Terwijl de zwelling naast het oog terugging, werd de lever groter. De huid ging op verscheidene plaatsen ulcereren en toonde veel bloedinkjes. Het haemoglobinegehalte daalde tot 65%, het aantal thrombocyten tot 80.000.

Obductie. In de benige schedelkap bevonden zich enkele haarden, waarvan één in het os petrosum doorgedrongen was en een andere in de orbita rechts. Het snijvlak van de vergrote thymus toonde verweekte haardjes. Verspreid in de longen lagen talrijke fijne korreltjes, de bronchi waren verwijd en er was alveolair emphyseem. De follikels van het colon waren gezwollen. De lever en vooral de milt waren vergroot.

Histologisch onderzoek. De haarden in de schedel bestonden uit granulatie-weefsel van grote, heldere, deels in schuimcellen overgaande cellen, meerkernige reuzencellen, plasmacellen, lymphocyten en leucocyten. Hiertussen lagen talrijke kleine capillairen, waarvan enkele endotheelcellen gezwollen waren, terwijl deze allerlei overgangen naar schuimcellen toonden. Ook perivasculair lag veel granulatiweefsel. In de milt lagen schuimcellen niet alleen haardsgewijs, maar ook in de adventitia der bloedvatjes en in de sinussen, waarbij het verband met de sinusendotheelcellen duidelijk was. Opvallend waren in de grotere venen granuloomachtige woekeringen van heldere cellen, histiocyten en leucocyten, welke in het lumen uitpuilden, maar ook de intima ter plaatse vernield hadden. In de driehoekjes van K i e r n a n bevond zich wat cellig infiltraat, waaronder schuimcellen; het bindweefsel en de galgangetjes waren vermeerderd. De gezwollen cellen van K u p f f e r lieten gedeeltelijk los. In het lumen der capillairen van de lever lagen, evenals in die van de longen en in die van de sinussen van de milt, grote, heldere cellen. In de lymphklieren waren de endotheelcellen van de bloedvatjes, vooral van de sinussen, gezwollen. In het beenmerg was weinig bloedvorming, wel waren er haardsgewijs ophopingen van grote cellen aangetroffen; ook waren er fibreuze haarden. In de verbrede longsepta lag granulatiweefsel, dat plaatselijk in het lumen van een bronchus uitpilde. Ook hier lag perivasculair granulatiweefsel. In het stratum papillare van de huid woekerden, vooral perivasculair, schuimcellen. De vetkleuring was in de schedelhaarden positief, óók voor dubbelbrekende vetten. In andere organen werden soms alleen neutrale vetten gevonden of ontbraken ook deze in de schuimcellen, bij voorbeeld in de huidafwijkingen.

V a n C r e f e l d e n T e r P o o r t e n .

Bij een meisje ontstond in de vierde week na de geboorte een loopoor. Toen zij 4½ maand oud was, kreeg ze pijn in de rechter arm. Het kind hoestte wat. De huid van de borstkas toonde enkele kleine furunkels. Op de schedel bevond zich een lichte, weke zwelling met verdikte rand. Röntgenonderzoek van het skelet toonde een cystische haard in het proximale deel van de humerus en een in een rib en tevens verscheidene haarden in de schedel. Beiderzijds was een loopoor. Het aantal schedelhaarden nam toe, zodat het beeld van een „landkaartschedel” ontstond. Lever en milt werden duidelijk palpabel. De temperatuur was verhoogd. Het haemoglobinegehalte bedroeg ongeveer 60%. Er ontstond dyspnoe in toenemende mate. De longen, vooral rechts, toonden kleine holten: honingraatstructuur. Het kind stierf acuut, heftig benauwd, ruim een half jaar oud.

Obductie. De doodsoorzaak was een rechtszijdige pneumothorax. Van de longen waren het oppervlak en het snijvlak bezaaid met grijsgele knobbeltjes, tot meer dan erwtgroot, waarin centraal een holte, welke vaak met een bronchus in verbinding stond. Rechts waren twee van deze holten doorgebroken in de pleuraholte: pneumothorax. De vergrote thymus had een grijsgeel snijvlak, met gelige haarden. De lymphklieren waren week en gezwollen. De milt woog 45 gram, de lever 320 gram. Het snijvlak toonde enkele kleine, grijsgele knobbeltjes. De schedel kon niet onderzocht worden. Op het zaagvlak van het sternum werden grijsgele haarden gevonden. In het proximale deel van de diaphyse van de humerus en in een rib was een weke, grijsgele haard met gele plekjes. De cortex hierboven was verdund.

Histologisch onderzoek. In de thymus woekerden grote, duidelijk phagocyterende cellen, waaronder reuzencellen. Om de cellen lag een reticuline-netwerk. Plaatselijk was er necrose. In de longen woekerden haardsgewijs dergelijke cellen, waardoor de schotten verbreed en de alveolen vernauwd waren. De woekeringen gingen uit van de wanden van vaten en vooral van bronchi. De bronchuswand was hier en daar vernield en het lumen deels geoblitereerd. De holten ontstonden door necrose in de haardjes van gewoekerde cellen. In de milt was cellige proliferatie, evenals in de lymphklieren, waarin echter uitgebreide sinuscatarrh opviel. In de driehoekjes van Kiernan prolifereerden grote, bleke cellen. Nergens waren bacteriën of vetkorreltjes aan te tonen.

Gerstel.

Een meisje, dat 2½ jaar oud werd, kreeg 5 maanden voor de dood rode „pokjes” op de romp en korsten op het behaarde hoofd. Enkele maanden later ontstonden weke plekken op de schedel, de tanden vielen uit en opeens hinkte zij links. De röntgenfoto's toonden overal in het skelet talrijke defecten en een fractuur van het linker femur. De bleke huid was bedekt met schilfers en korsten, op rode ondergrond. Het haemoglobinegehalte van het bloed bedroeg 40%, het aantal erythrocyten 3.410.000. De temperatuur steeg nu en dan boven 39° C. Kort voor de dood ontstonden huidbloedinkjes en een loopoor links.

Obductie. In het skelet bevonden zich vrijwel in alle botten grotere en kleinere, roodachtig gele, weke haarden. In de botten van handen en voeten waren deze haardjes het kleinst: streepvormig of in plekjes, gelegen in een ring, op enkele millimeters afstand van het gewrichtskraakbeen. In het linker femur was een spontane fractuur. De onderkwabben der longen voelden, vooral links, wat te vast aan. Verscheidene lymphklieren waren vergroot. De milt woog 68 gram. In het vetweefsel om de nierbekkens lagen gelige haardjes. Op het snijvlak van de 532 gram wegende lever waren fijne, grijsgele puntjes te zien.

Histologisch onderzoek. In milt en lymphklieren woekerden grote, heldere cellen, welke in sommige lymphklieren vetdruppeltjes bevatten. De macroscopisch gave huidgebieden toonden in de papillen, vlak onder de epidermis, lymphocyten, plasmacellen en gezwollen, bleke cellen. Ter plaatse van de macroscopische afwijkingen lagen schuimcellen, beladen met vetdruppeltjes. Om de nierbekkens bevonden zich groepjes lymphocyten, leucocyten en grote cellen met lipoiden. De driehoekjes van Kiernan bevatten dergelijke haardjes; alleen in de grootste haardjes lagen met lipoid beladen schuimcellen. Het bindweefsel was vermeerderd, zodat sommige haardjes fibreus waren. Rondom de bloedvaatjes in de longen lagen wat grote, bleke cellen, waarin enig lipoid. In het skelet toonden de grootste haarden necrose en fibrose, met cholesterinekristallen. De botafbraak werd toegeschreven aan perivasculair gelegen, vrijwel geen lipoid bevattend granulatiweefsel. Chemisch onderzoek van de vettig gedegeneerde haarden toonde een sterk gestegen cholesterinegehalte aan.

Lichty.

Een meisje van 15 maanden kreeg een zwelling aan de kaak, welke later verdween, terwijl echter op het hoofd een nieuwe zwelling ontstond. Bij operatie voor een loopoor werden gele granulaties gevonden. Later brak het rechter

femur spontaan. Er ontstond progressieve anaemie. Het haemoglobinegehalte daalde tot 15%, het aantal erythrocyten tot 900.000. Ook was er thrombopenie. Op de röntgenfoto's van het skelet waren talrijke haarden, onder anderen in de schedel, te zien. De huid van schedel en romp toonde een papulo-squameuze eruptie, bedekt met gelige schilfers. Onder verschijnselen van dyspnoe stierf het kind op de leeftijd van 21 maanden.

Obductie. De skelethaarden, welke vooral in de schedel veel bot vernield hadden, waren geel van kleur. De milt was te groot, de lever niet.

Histologisch onderzoek. De skelethaarden bestonden uit reticulumcellen, kleine reuzencellen, schuimcellen en fibroblasten. In de longen bevond zich een dergelijk xanthomateus granulatieweefsel met fibrose, waardoor de kleine bronchi vernauwd waren. De milt bevatte veel schuimcellen en plaatselijk fibrose. De infiltraten in de huid waren niet xanthomateus.

Gross en Jacox.

Een meisje van één jaar werd opgenomen met gezwollen lymphklieren en een te grote milt. Een half jaar na opneming stierf zij onder verschijnselen van anaemie en koorts.

Obductie. De huid was bezaaid met petechiae. Thymus, lever, milt en lymphklieren waren vergroot. In de longen werden kleine cysten gevonden.

Histologisch onderzoek. In vele organen was woekering of infiltratie, of beide, van endotheliale cellen, soms in knobbeltjes, lijkend op Boeck's sarcoid. In de thymus en in de milt waren vele mitoses en ook necrose- en bloedingshaardjes en reuzencellen, zodat het beeld aan neoplasma deed denken. De longen toonden emphyseem en infiltratie van de schotten met grote cellen. Nergens werden schuimcellen aangetroffen.

Wallgren II.

Bij een jongen van twee jaar ontstond een zich langzaam uitbreidende uitslag op hoofd en romp. Het mondslijmvlies ging ulcereren. Toen hij 8 maanden later icterus catharrhalis kreeg, bestonden gegeneraliseerde lymphklierzwellingen. In de rechter oksel toonde de huid een ulcus. Op de röntgenfoto, proximaal in de metaphyse van het femur rechts, waren verscheidene ophelderingen te zien. Ondanks bloedtransfusie daalde het haemoglobinegehalte tot 46% en het aantal erythrocyten tot 2.400.000. Na verwijderen der korsten bleken de huidafwijkingen te bestaan uit geelrode of haemorrhagische papeltjes, ter grootte van een speldeknop tot een peperkorrel. De tanden stonden deels los. De temperatuur was steeds licht verhoogd. Een maand na het ontstaan van de icterus stierf het kind.

Obductie. De huid was nog licht geel. Milt en lever waren te groot. Het snijvlak van de lever was geelgroen met bleekgele haardjes. De lymphklieren waren gezwollen.

Histologisch onderzoek. Onder de epidermis van de huid, in de bodem der ulcera van het mondslijmvlies, in de lymphklieren en in de milt woekerden reticulo-endotheliale cellen. Soms werden hiertussen schuimcellen aangetroffen met deels dubbelbrekend lipoid. Ook lag hier en daar infiltraat van eosinophile leucocyten. De haarden in het femur bestonden uit schuimcellen met overwegend dubbelbrekend lipoid. In de lever werd chronische, interstitiële hepatitis gevonden

met bindweefselvermeerdering. De leverafwijkingen werden als gevolg van hepatitis epidemica beschouwd, daar deze ziekte in de omgeving van de patiënt voorkwam.

Schultz, Wermbter en Puhl.

Een meisje van twee jaar, dat vroeger gezwollen halsklieren en huiduitslag gehad had, kreeg, na mazelen, zwellingen op het hoofd, welke zich tot grote, pulserende schedelhaarden ontwikkelden. Het rechter oog puilde uit. Milt en lever waren vergroot. Er ontstond ernstige anaemie. Even voor het kind, 2½ jaar oud stierf, verschenen op de romp petechiae. Het haemoglobinegehalte van het bloed was toen gedaald tot 14%, de erythrocyten tot 980,00, de thrombocyten tot 40.000.

Obductie. In het skelet, vooral in de schedel, bevonden zich defecten gevuld met gele inhoud. Het snijvlak van de longen, de milt — wegende 300 gram — en de licht vergrote lever toonden fijne knobbeltjes. Het lymphatische apparaat van ileum en colon was gezwollen, evenals de abdominale en inguinale lymphklieren.

Histologisch onderzoek. In de milt, de lymphklieren en het lymphatische apparaat van de darm woerden, diffuus en haardsgewijs, grote, bleke, phagocyterende, reticulaire cellen. Ook reuzencellen met meer dan tien kernen werden gevonden, evenals necrosehaardjes. De endotheelcellen van milt- en lymphsinussen waren deels gezwollen en lieten soms los. De skelethaarden toonden een dergelijk beeld. Bovendien waren er verspreid leucocyten, waarvan vooral de eosinophile om de vaten lagen. Ook was er plaatselijk fibrose. De reuzencellen waren beladen met vetdruppeltjes en wat resten van afgebroken bloedcellen. In de driehoekjes van K i e r n a n waren de galgangetjes gewoerd en het bindweefsel vermeerderd. Hiertussen lagen gezwollen reticulomcellen, lymphocyten en leucocyten, waaronder veel eosinophile. De cellen van K u p f f e r waren gezwollen en hadden losgelaten. In het lumen van de levercapillairen lagen veel van deze gezwollen cellen. In het pancreas was haardsgewijs het bindweefsel vermeerderd; in deze bindweefselhaardjes bevonden zich groepjes reticulomcellen met veel eosinophile leucocyten. In de longen lagen gezwollen reticulomcellen in het interstitium, in de alveolen en in de bloedvaten, waarvan de wanden deels vernield waren door — volgens deze onderzoekers — gezwollen, losgelaten en versleepte reticulomcellen uit lever, milt en lymphklieren.

Foot en Olcott.

Een meisje van 1½ jaar kreeg haemorrhagische plekjes op de huid. Zij was vaak verkouden en had driemaal otitis media gehad. Een jaar later waren lever en milt duidelijk vergroot. Het aantal thrombocyten bedroeg ongeveer 100.000. Dit aantal daalde voortdurend. Op een proefexcisie uit de milt werd de diagnose: waarschijnlijk „niet-lipoide histiocytose” gesteld. Exstirpatie van de milt volgde. Het gewicht was 310 gram. Het snijvlak toonde drie mm grote, grijze vlekjes. In sinus en pulpa lagen talrijke grote, hoekige cellen met soms twee of meer kernen. Veel van deze cellen hadden gefagocyteerd. Ze waren omponnen door reticulinevezels. Schuimcellen ontbraken. Tussen de grote cellen lag een flink aantal eosinophile leucocyten en plasmacellen. Na de operatie verdwenen de petechiae. Na enkele maanden volgde heropneming wegens pijnen

in enkele grote gewrichten, petechiae, kyphose en subfebrile temperatuur. Ruim drie jaar oud stierf het kind.

Obductie. De huid was bezaaid met petechiae. De lever woog 1130 gram. De abdominale lymphklieren waren gezwollen. In het sternum lagen twee cysten met een taaie, brijachtige inhoud.

Histologisch onderzoek. Talrijke cellen van Kupffer waren gezwollen. In de capillairen lagen enkele phagocyten, waarin erythrocyten. De driehoekjes van Kiernan bevatten te veel bindweefsel. Ook in het pancreas was vermeerdering van bindweefsel, waarin nogal veel mononucleaire macrophagen. In de mesenteriale lymphklieren waren de sinussen gevuld met grote, mononucleaire cellen. Het beenmerg van het femur toonde duidelijke woekering van grote, phagocyterende cellen. In de cutis lagen grote, mononucleaire cellen en lymphocyten. In geen der organen werden in de grote, gewoekerde cellen vetstoffen gevonden. Uit het bloed, kort voor en na de dood, werden staphylococcus aureus haemolyticus en een andere, niet gedifferentieerde, staphylococcus gekweekt.

Freund en Ripps.

Bij een jongen van nog geen twee maanden ontstond geleidelijk gegeneraliseerde lymphklierzwelling in de tijd van een half jaar. Bestraling gedurende ruim een jaar hielp niet. De schedel toonde talrijke benige defecten. Er was een lichte anaemie. Toch was de toestand van het kind redelijk. Omtrent twee jaar oud stierf het kind plotseling.

Obductie. De doodsoorzaak was algemene peritonitis, ten gevolge van appendicitis perforativa. Talrijke groepen lymphklieren waren gezwollen. Het snijvlak was homogeen met kleine, gele streepjes. De milt was licht vergroot.

Histologisch onderzoek. Voor biopsie waren op de leeftijd van een half jaar en van bijna twee jaar lymphklieren verwijderd en bovendien een stukje uit een schedelhaard. Hierin werden, diffuus, grote, polygonale cellen met bleke kernen gevonden. Het protoplasma bevatte vaak vacuolen. Hiertussen lagen veel reuzencellen en ook lymphocyten, plasmacellen en leucocyten — meestal eosinophile. Centraal in eilandjes van dit grootcellige granulatieweefsel was vaak necrose. De grote cellen en de reuzencellen bevatten vetachtige stoffen. Slechts kleine, dubbelbrekende partikeltjes werden gevonden in de necrosehaardjes. De lymphklieren, onderzocht na de dood, toonden ditzelfde beeld. In de longschotten en in de driehoekjes van Kiernan lagen kleine haardjes van een dergelijke structuur met enkele schuimcellen en veel fibroblasten. Haardjes van fibroblasten met schuimcellen werden ook in de paravertebrale fascie gevonden. In de schuimcellen was dubbelbrekend vet aan te tonen.

Herzenberg.

Een meisje van 3½ jaar kreeg diabetes insipidus, gezwollen lymphklieren en een licht vergrote lever. Soms ontstonden papuleuze huiduitslagen. Na angina volgde otitis media purulenta. Ruim een jaar later had het kind koorts en papulo-pustuleuze huiduitslag. Er was zware anaemie, welke voortdurend verergerde. De milt werd ook palpabel. Er ontstonden petechiae. Tenslotte was het haemoglobinegehalte 7,8%, het aantal erythrocyten 740.000, dat der thrombocyten 22.660. Toen het kind 5 jaar oud was, stierf het.

Obductie. Het gezicht en de romp toonden petechiaal exanthem. Het behaarde hoofd was met groengele, etterige korsten bedekt. In de benige schedel waren talrijke defecten gevuld met een gelige, weke massa. Ook enkele wervels en het femur toonden dergelijke haarden. Op het citroengele snijvlak van de 680 gram wegende lever waren helder gele, rood omzoomde haardjes te zien. De milt woog 150 gram, het snijvlak toonde geelgrijze, onregelmatige haardjes. De intrathoracale en abdominale lymphklieren waren vergroot.

Histologisch onderzoek. In milt, tonsillen en lymphklieren was het weefsel vrijwel geheel vervangen door in groepjes gelegen of diffuus woekerende, grote, met lipoiden beladen schuimcellen, waartussen fibroblasten, lymphocyten, plasmacellen en neutrophiele segmentkernige leucocyten. Tevens waren er necrose-, bloedings- en fibrose-haardjes. In de driehoekjes van Kiernan en subendocardiaal lagen enkele groepjes schuimcellen. In de papillaire laag van de huid, vlak onder de epidermis, bevonden zich ophopingen van schuimcellen en erythrocyten. Plaatselijk drongen de schuimcellen in het epitheel, zodat intraepitheliale „abscessen” ontstaan waren. Op de dura waren groepen schuimcellen opgehoopt, met verspreid en in groepjes liggende, dubbelbrekende kristallen, plasmacellen en eosinophiele leucocyten. Ook de skelethaarden bleken te bestaan uit dit celrijke weefsel, meestal met veel schuimcellen, maar ook met uitgebreide fibrose. In het lumen van de sinussen van de milt en in capillairen en praecapillairen van de longen lagen plaatselijk granulomen van grote, heldere cellen, schuimcellen, fibroblasten en plasmacellen. Deze granulomen gingen uit van de wand en oblitereerden soms het lumen.

Attig; Ighenti.

Een jongen van ruim twee jaar kreeg een zwelling links in de slaapstreek, exophthalmus en huiduitslag. Even later ging hij hinken. Links in het bekken en in het linker femur waren, evenals in de schedel, röntgenologische ophelдерingen. Een jaar later was het behaarde hoofd met korsten, de romp met papeltjes bedekt. De tanden vielen uit. De gingiva ulcereerde plaatselijk. De temperatuur steeg tot 39° C. Er ontwikkelde zich ernstige anaemie, waarbij het haemoglobinegehalte tot 20% en het aantal erythrocyten tot 880.000 daalde. De jongen werd 3½ jaar oud. Even voor de dood ontstonden petechiae en namen de huidafwijkingen nog toe.

Obductie. Op het snijvlak der longen waren talrijke roodbruine of gele knobbeltjes te zien. De meeste lymphklieren waren gezwollen. De vergrote milt en lever hadden geelwitte haardjes op het snijvlak. De gezwollen follikels van het colon ulcereerden. De haarden in schedel en bekken hadden een gele kleur.

Histologisch onderzoek. De skelethaarden bestonden uit schuimcellen beladen met deels dubbelbrekend vet, waartussen zich in sterk uiteenlopende verhoudingen reuzencellen, fibroblasten, lymphocyten, plasmacellen en segmentkernige leucocyten, ook eosinophiele, bevonden. Uitgebreide necrose en bloeding kwamen voor en ook neiging tot fibrose. In lymphklieren, milt, lever, darm, tong, de septa der longen en in de papillaire laag van de huid werden dergelijke afwijkingen gevonden. De wanden der sinusachtige venen in de milt waren plaatselijk door dit celrijke weefsel doorbroken, dat dan in het lumen uitstak en soms het gehele lumen opvulde. In de longseptata bleken de wanden der vaatjes soms ook door

dit weefsel doorwoekerd te zijn. Het huidepitheel boven de haardjes in de papillaire laag ulcereerde hier en daar.

Merritt en Paige.

Bij een jongen van één jaar ontstond eczeem van het behaarde hoofd, dat tot de dood, op 3-jarige leeftijd, bleef bestaan. De tanden gingen loszitten en vielen uit. Toen hij twee jaar oud was, kreeg hij exophthalmus en diabetes insipidus. In het skelet waren talrijke destruerende haarden. Kort voor de dood ontstonden pustuleuze erupties op hoofd en romp, en petechiae over het gehele lichaam. Lever en milt waren vergroot. Er was thrombopenie. Het haemoglobinegehalte bedroeg 35%.

Obductie. Behalve de milt van 340 gram en de lever van 910 gram waren ook sommige lymphklieren vergroot. In de onderkwabben der longen was het bindweefsel vermeerderd. In beide ossa petrosa, in het rechter mastoid en elders in het skelet lag haardsgewijs gelig grijs weefsel.

Histologisch onderzoek. In milt, lever en lymphklieren waren reticulo-endotheliale cellen gewoekerd, welke tuberkelachtige haardjes vormden. In de haarden in het skelet, in de thymus, in de dura en waar ze in de longschotten lagen, gingen deze cellen over in schuimcellen met dubbelbrekend lipoid. Ook waren er cholesterinekristallen, reuzencellen en fibrose. De endotheelcellen van de sinussen van milt en lymphklieren waren gezwollen, evenals de cellen van Kupffer in de lever. De huid toonde in de papillen, vlak onder het epitheel, ophopingen van grote, bleke cellen met slechts weinig vervetting.

Horsfall en Smith.

Een jongen van twee jaar kreeg beiderzijds een pijnloos loopoor en een twintigtal ontstekingsachtige builen op de schedel, welke na drie weken verdwenen. Ruim een jaar later ontstonden gelige papeltjes op huid en pharynx. Hij had toen exophthalmus en diabetes insipidus. Het skelet toonde een aantal defecten, vooral de schedel. De gingiva was van de tanden teruggetrokken. Er ontwikkelde zich anaemie. Kort voor de dood, op de leeftijd van 4 jaar en 4 maanden, was het haemoglobinegehalte gedaald tot 13%, het aantal erythrocyten tot 750.000 en dat der thrombocyten tot 10.000. De huid was toen licht bezaaid met papeltjes, waarop veelal korsten en petechiae. In de schedel was het aantal haarden verminderd, elders in het skelet echter toegenomen.

Obductie. De haarden in het skelet en in de inwendige gehoororganen waren gevuld met een gelig weefsel. Sommige lymphklieren waren wat vergroot. De pleurae en het snijvlak van de longen toonden gelige of geelgrijze haardjes.

Histologisch onderzoek. In de skelethaarden en in de miltpulpa werd proliferatie van reticulaire elementen gevonden met blazige kernen en soms schuimig protoplasma, waarin veel lipoiden. Hiertussen lagen veel reuzencellen en fibroblasten. De papeltjes van de huid werden gevormd door haardjes van dergelijke cellen in het corium, vlak onder de epidermis. In deze haardjes lagen bovendien plasmacellen en eosinophile leucocyten. De petechiae bleken groepjes gezwollen reticulaire cellen te zijn.

Glanzmann en Walthard.

Een meisje van 5 maanden kreeg een zwelling in de rechter slaapstreek en seborrhoe met impetigo op het behaarde hoofd. Enkele maanden later ont-

stonden, perianaal en in de rechter lies, ulcera en bovendien knobbels op de schedel, welke na röntgenbestraling verdwenen. In het begin van het derde levensjaar kreeg het kind dubbelzijdig exophthalmus. De temperatuur was verhoogd en bleef te hoog, hoewel perioden van zeer geringe koorts voorkwamen. Nu en dan vertoonden zich kleine huidbloedinkjes, waartussen kleine, xanthoomachtige knobbeltjes. Deze huidafwijkingen verdwenen soms geheel om later weer terug te komen. Het kind werd anaemisch, tenslotte was het haemoglobinegehalte 38%, het aantal erythrocyten 2.080.000, het aantal bloedplaatjes 22.880. Zowel de lever als de milt waren te groot. Opvallend was, dat de omvang van lever en milt eerst terug ging om later weer sterk toe te nemen. Het tandvles ulcereerde en woekerde. De tanden zaten los en vielen uit. Een röntgenfoto van de schedel bracht talrijke defecten aan het licht. Hierboven bevonden zich knobbels. In de slaapstreek toonde de huid twee ulcera. Kort voor de dood trad diabetes insipidus op. Het kind werd bijna 3 jaar oud.

Obductie. De exophthalmus was zeer sterk. De huid, vooral van hoofd, romp, handpalmen en voetzolen, was bezaaid met talrijke, $\frac{1}{2}$ tot 1 cm grote, deels vlakke, deels licht verheven, rode plekje, welke plaatselijk conflueerden. De 250 gram zware milt toonde op het snijvlak talrijke, ongeveer 2 mm grote, grijze of grijsgele knobbeltjes. In het peripelvine weefsel lagen gele haarden. De lever woog 910 gram en had een troebel, gelig snijvlak. De portale en retroperitoneale lymphklieren waren sterk vergroot, de overige weinig of niet. Het snijvlak was grijsrood met kleine, gele knobbeltjes. De schedelhaarden bestonden uit grijsrood of grijsgeel, week weefsel. De hypophyse was hierdoor ingesloten.

Histologisch onderzoek. In miltpulpa en lymphklieren lagen talrijke, deels vaag begrensde haardjes epitheloide cellen. In het centrum van de grotere haardjes bevond zich necrose, omgeven door met — deels dubbelbrekend — vet beladen epitheloide cellen. Dergelijke haardjes, soms met reuzencellen en schuimcellen, waarin veel lipoiden, werden gevonden in de driehoekjes van K i e r n a n, in de talrijke schedelhaarden, in het vetweefsel om de nierbekkens en in de verbrede longseptae. Vlak onder het stratum papillare lagen groepjes epitheloide cellen met zeer geringe fettige ontaarding. In een proefexcisie uit de huid, een paar maanden voor de dood, bevonden zich verspreid tussen deze epitheloide cellen enkele reuzencellen en ook infiltraten van lymphocyten, eosinophile en neutrophiele leucocyten.

Bij het overzien van de ziektegeschiedenissen van de besproken patiënten blijkt, dat er een groot verschil in tijdsduur is bij deze ziekte: naast gevallen met een duur van hoogstens enkele weken, komen andere voor, welke een veel chronischer beloop hebben.

Sommige patiënten, die slechts korte tijd ziek waren geweest, bleken afwijkingen te hebben, waarvan betwijfeld moet worden of deze werkelijk in de tijd, waarin de ernstige klinische verschijnselen zich openbaarden, waren ontstaan. Als G u i z e t t i bij een kind van drie maanden, na een ziekteduur van drie weken, een milt aantreft van 260 gram, dan zou deze miltvergroting, bij een ziekteduur van drie weken, toch wel zeer snel tot stand gekomen zijn. Voor het ontstaan

van de cyste in de humerus bij ditzelfde kind is de tijd van drie weken, alleen al op histologische gronden, nog onwaarschijnlijker. Immers, de cystewand bestond grotendeels uit spoelcellen, welke een veel oudere indruk maakten dan de afwijkingen elders. Dat dit kind reeds te voren pijn in de humerus gehad zou hebben, maar wegens de jeugdige leeftijd dit niet aan de omgeving heeft kunnen merkbaar maken, lijkt ons zeer wel mogelijk. Bij Siwe's patiëntje werd door een duidelijk zichtbare zwelling aan een onderbeen, drie maanden voor de dood, de aandacht van de omgeving getrokken en ook de pijn bemerkt. Pas één maand voor de dood evenwel namen de ernstige klinische verschijnselen een aanvang. Ook dit proces maakte een veel oudere indruk, doordat de cystewand vrijwel geheel uit bindweefsel bestond, waarin slechts verspreid groepjes gewoekerde reticulair cellen lagen, welke in alle andere aangetaste organen een sterk overwicht hadden. Hoe het beeld van deze skeletcysten in een jong stadium moet zijn geweest, laat zich slechts gissen. Waarschijnlijk was het een dicht gewoekerd, reticulair weefsel, gezien de resten, welke hier en daar nog gevonden werden. Als een bewijs voor deze opvatting zou men het door Jaffé en Lichtenstein vermelde patiëntje kunnen beschouwen. Bij dit kind ontstond drie maanden voor de dood een pijnlijke zwelling in een radius. Het operatief hieruit verwijderde weefsel had het kenmerkend beeld van eosinophiel granuloom, dus overheersen van gewoekerde reticulumcellen. Toen het kind later met de klinische verschijnselen van de ziekte van Letterer-Siwe gestorven was, werd bij het histologisch onderzoek slechts woekering van reticulair elementen gevonden. Nergens werden eosinophile leucocyten aangetroffen.

Uit deze drie gevallen meen ik de gevolgtrekking te mogen maken, dat solitaire skelethaarden, bestaande uit woekeringen van reticulair cellen, enige tijd vóór de ernstige klinische verschijnselen van de ziekte van Letterer-Siwe kunnen ontstaan, terwijl tegen de tijd, dat de patiënt ernstig ziek wordt, de skelethaard reeds in een cyste met grotendeels fibreuze wand kan zijn veranderd.

Evenals voor het skelet, zou het voor andere organen even goed mogelijk zijn, dat hierin klinisch niet opgemerkte afwijkingen ontstaan. Het zal echter voor de meeste interne organen moeilijk zijn om hierin beginnende, lichte veranderingen te vinden, als de patiënt nog geen enkele klacht heeft en dus geen medicus in consult geroepen wordt. Eén orgaan echter is altijd te bekijken, niet alleen door de medicus, maar ook door de omgeving van de patiënt, namelijk de huid. De vaak

jeugdige leeftijd van de patiëntjes werkt het in de hand, dat de moeder geregeld de gehele huid kan inspecteren. Als de huidafwijkingen niet ernstig zijn, komt de moeder niet met haar kind bij de arts. Zo was het bij voorbeeld bij het door Lane en Smith beschreven patiëntje. Dit kind werd geboren met lichte huidafwijkingen, welke na 5 weken vrijwel genezen waren. Toen volgde echter een ernstige exacerbatie, waaraan het kind twee weken later overleed. Ook Wallgren beschouwde bij zijn tweede patiëntje de lichte huiduitslag, gedurende enkele maanden voor de dood, als een uiting van de ziekte. Toen de huiduitslag zich sterk uitbreidde, verergerden ook de andere klinische verschijnselen. Bij het histologisch onderzoek waren de veranderingen in de huid gelijk aan die in alle interne organen.

Aanwijzingen, dat de patiënt vóór de dodelijk belopende ziekte niet steeds gezond was, zijn te vinden in enkele ziektegeschiedenissen. Zo had bij voorbeeld het kind van Roussy en Oberling, drie weken voor het ziek werd, een absces in de oksel, dat na incisie snel genas. Uher vermeldt een longontsteking twee weken vóór het optreden van de dodelijk verlopende aandoening. Verband tussen betrekkelijk lichte afwijkingen en ernstige, welke later tot de dood leiden, is wel te veronderstellen maar niet gemakkelijk te bewijzen.

Voor een loopoor is een dergelijk verband wel waarschijnlijk. Bij het patiëntje van Letterer ontstond, even na de initiale huiduitslag, een dubbelzijdig loopoor. In een der oren bevond zich bij de obductie etter; histologisch onderzoek werd echter in de publicatie niet vermeld. Operatief werden uit het loopoor van Lichty's patiëntje gele granulaties verwijderd. Dit loopoor was ontstaan kort vóór dat er een zwelling in de kaak en in de schedel was gevonden. Vóór Foot en Olcott's patiëntje ziek werd, had het driemaal otitis media gehad. Over het ooronderzoek bij de obductie werd helaas door deze onderzoekers niets vermeld. Horsfall en Smith vonden bij hun patiënt, die twee jaren ziek was geweest en waarbij de aandoening met looporen was begonnen, granulomen in de oren. Daar geen schedelobductie aan Van Crefeld en Ter Poorten toegestaan was, kan alleen het vermoeden uitgesproken worden, dat de looporen, welke $3\frac{1}{2}$ maand vóór het kind opgenomen werd, ontstonden, met de ziekte samenhangen. Omdat het kind bij de opneming verscheidene cysten in het skelet bleek te hebben, wordt dit wel waarschijnlijk.

De mogelijkheid bestaat dus, dat bij een patiënt, vóór het begin van de ernstige verschijnselen, reeds minder opvallende symptomen zijn waar te nemen. Dit vereist daarom het opnemen van een nauwkeurige anamnese. In verscheidene gevallen zal dan blijken, dat de ziekte toch niet een zó kortdurend beloop gehad heeft als aanvankelijk verondersteld werd. Een der grote tegenstellingen tussen de ziekte van Letterer-Siwe en lipoid granulomatose: het acute beloop bij de eerste en het chronische bij de tweede, wordt hiermee minder groot.

De localisatie in de verschillende organen toont bij deze twee ziekten veel overeenkomsten.

De oren zijn bij lipoid granulomatose geregeld aangetast. In het voorgaande werden enkele gevallen van looporen bij patiënten met de ziekte van Letterer-Siwe besproken. Een histologische beschrijving van de afwijkingen in midden- en binnenoor bij een snel dodelijk verlopend geval, heb ik niet kunnen vinden. Wel was ik in de gelegenheid om weefsel te onderzoeken uit het oor van een kind, dat eerst geruime tijd later stierf. Het patiëntje H. v. d. L. (blz. 104) had sedert 9 weken een loopoor, toen operatief ingegrepen werd wegens verschijnselen van acute mastoiditis. Het bij deze operatie verwijderde weefsel bleek bij histologisch onderzoek eosinophiel granuloom te zijn. Later ontwikkelde zich in skelethaarden elders het beeld van lipoid granulomatose met veel eosinophiele leucocyten. Maar reeds in het weefsel, dat uit het mastoid verwijderd werd, was een beginnende overgang van eosinophiel naar lipoid granuloom te zien. Het kind stierf twee jaar na het begin der ziekte, onder verschijnselen van hoge koorts, petechiae, anaemie, milt- en leververgroting, dus met het beeld van de ziekte van Letterer-Siwe. Obductie was in dit geval helaas niet mogelijk. Er is overeenkomst met het patiëntje van Jaffé en Lichtenstein, dat ook aanvankelijk eosinophiel granuloom in het skelet had. De ziekteduur is echter sterk uiteenlopend.

Vergeleken met lipoid granulomatose doen zich geen nieuwe beelden bij de huidafwijkingen voor bij de ziekte van Letterer-Siwe. Wel staan hier de petechiae op de voorgrond. Hoewel het veelvuldigst de huid van romp en hoofd is aangetast, kunnen de eerste verschijnselen zich ook aan handen en voeten voordoen. Zo zagen Roussy en Oberling, op handpalmen en voetzolen een purpura-achtig exantheem ontstaan, dat zich snel over de gehele romp uitbreidde. Tenslotte waren de exantheemvlekjes met schilfers of met een droge korst

bedekt. Letterer zag petechiae ontstaan op handpalmen en romp. De petechiae gingen over in blaasjes, welke later ulcereerden of met korsten bedekt werden. Een uitslag, vooral op de romp, vonden Guizetti en Akiba.

Het eerste patiëntje van Wallgren toonde zeer duidelijk het beeld, zoals dat bij lipoid granulomatose gevonden wordt: huiduitslag, beginnend op het hoofd, welke zich langzaam over de gehele romp uitbreidt. Deze uitslag leek op seborrhoe, maar werd toch voor iets anders gehouden. Ook Jaffé en Lichtenstein vermeldde seborrhoe-achtige uitslag op het hoofd, terwijl elders petechiae en oppervlakkige ulcera ontstonden.

Er is dus nergens een principiël verschil tussen de huidafwijkingen bij de twee ziektebeelden aan te wijzen.

Het skelet werd in het beloop van de ziekte van Letterer-Siwe bij verscheidene patiënten aangetast: van de patiënten van Guizetti; Jaffé en Lichtenstein; Siwe; Van Crefeld en Ter Poorten werd dit reeds vermeld. Evenals het patiëntje van de twee laatste onderzoekers had het eerste patiëntje van Wallgren óók verscheidene schedelhaarden. Abt en Denenholz zagen één grote schedelhaard. Uit de aangehaalde gevallen blijkt duidelijk, dat skelethaarden zeker geen zeldzaamheid zijn. Voor de schedel schijnt enige voorkeur te bestaan.

Oorspronkelijk werd verondersteld, dat bij lipoid granulomatose steeds skelethaarden zouden voorkomen. Henschen en anderen toonden echter aan, dat haarden in de schedel of elders in het skelet lang niet altijd voorkwamen, zelfs geheel konden ontbreken. Een principiël verschil is dus niet aan te wijzen, wat betreft het aangetast zijn van het skelet, tussen de ziekte van Letterer-Siwe en lipoid granulomatose.

Vergroting van milt en lever, splenohepatomegalie, is een der meest kenmerkende verschijnselen bij de ziekte van Letterer-Siwe. Al is de frequentie bij lipoid granulomatose één op de 3 à 4 gevallen, toch blijkt hieruit, dat het verschil slechts gradueel is.

Gezwollen lymphklieren komen bij de ziekte van Letterer-Siwe niet altijd voor. Bij lipoid granulomatose zijn lymphklierzwellingen mogelijk; zelfs gegeneraliseerde lymphklierzwellingen als eerste symptoom, zoals in het geval van Freud, Grossman en Dragutsky.

Longafwijkingen bij lipoid granulomatose komen geregeld voor. De hoeveelheid lipoid granulomateus weefsel kan gering zijn, maar ook zó uitgebreid, dat de patiënt onder verschijnselen van hevige dyspnoe overlijdt. Bij de ziekte van Letterer-Siwe vond Guizetti in de verbrede longsepta fijne, korrelige haardjes, terwijl Siwe hennepkorrelgrote haardjes aantrof. Uitgebreide longafwijkingen beschreven Van Crefeld en Ter Poorten: tijdens het leven was het röntgenbeeld dat van een honingraatlong. Toen het kind onder hevige dyspnoe overleden was, bleek de doodsoorzaak ventieelpneumothorax te zijn. Deze was ontstaan doordat twee der talrijke kleine holten naar de pleuraholte waren doorgebroken. Deze „cysten” werden ook door Gross en Jacox gezien. Bij lipoid granulomatose wordt, indien er longafwijkingen zijn, het meest fibrose gevonden. Het vermeerderde bindweefsel van de schotten bevat ook wel massieve haardjes. Holtevorming komt echter ook voor, zoals onder anderen blijkt uit het door mij onderzochte geval Van Crefeld en Van Dam (blz. 110).

De mondholte, welke bij lipoid granulomatose zo vaak is aangetast, toont bij de ziekte van Letterer-Siwe zelden veranderingen: Wallgren noemt bij zijn eerste patiënt bloedinkjes in het mondslijmvlies.

Darmafwijkingen, welke eventueel aanleiding kunnen geven tot enteritis, zijn bij beide ziekten zeldzaam.

De thymus kan bij de ziekte van Letterer-Siwe vergroot zijn, zoals bij voorbeeld in de gevallen van Roussy en Oberling; Letterer; Van Crefeld en Ter Poorten. Bij lipoid granulomatose komt dit minder vaak voor.

Organen, waarin de ziekte van Letterer-Siwe geregeld voorkomt, maar welke niet aangetast worden door lipoid granulomatose, zijn mij onbekend. Organen, waarin bij één der ziekten enkele, geringe veranderingen als uitzondering worden aangetroffen, zijn ook bij de andere ziekte slechts een zeldzame localisatie. Zo werden door Podvinec en Terplan in de hartspier, en door Foot en Olcott in het pancreas enkele groepjes reticulair cellen gevonden. Deze veranderingen waren alle zó gering, dat alleen het microscoop deze kon ontdekken. Wat de macroscopie betreft, blijkt dus, dat de afwijkingen, welke bij de ziekte van Letterer-Siwe

en bij lipoid granulomatose gevonden worden, het trekken van een grens tussen deze twee niet mogelijk maken.

Over de veranderingen in het bloed kan gezegd worden, dat in het witte bloedbeeld geen kenmerkende veranderingen zijn te vinden. Het rode bloed toont wel belangrijke afwijkingen. Het haemoglobinegehalte is bij de snel belopende gevallen meestal niet opvallend sterk gedaald — in het geval van Uher tot 80%, in dat van Podvinec en Terplan tot 65% — al zijn lagere waarden mogelijk: Roussy en Oberling vonden na een ziekte van 14 dagen 36% haemoglobine. Het aantal erythrocyten daalde niet onder de 3.000.000, ook niet bij het patiëntje van Roussy en Oberling: 4.100.000. Was de ziekteduur tussen drie en vijf maanden, dan daalde zowel het haemoglobinegehalte als het aantal erythrocyten, zoals in het geval van Siwe: 40%, 2.400.000, van Wallgren: 32%, 1.460.000 en van Abt en Dennenholz: 30%, 1.170.000. Maar ook hier zijn andere waarden aan te treffen, bij voorbeeld bij Letterer: 65%, 5.600.000. In vele gevallen, vooral bij de acuut verlopende, werd het aantal thrombocyten niet vermeld. Uher telde bij een korte ziekteduur 47.800 bloedplaatjes. Bij een wat minder snel verlopend geval vond Siwe er 1.468.000. Foot en Olcott vonden bij een patiënt, die 1½ jaar ziek was, ongeveer 100.000. Daar geen normale, doch slechts verminderde aantallen thrombocyten werden vermeld, zullen bij de patiënten, waarbij de thrombocyten niet geteld zijn, deze ook wel verlaagd zijn geweest.

Thans zullen de vondsten van het histologisch onderzoek nagegaan worden.

Bij de snel dodelijk verlopende gevallen van de ziekte van Letterer-Siwe blijken grote, gezwollen cellen gewoekerd te zijn in milt, lever, lymphklieren, thymus, het lymphoïde apparaat van de darm, beenmerg, longsepta, stratum papillare van de huid; ook wel in de nieren, terwijl als uitzondering bij voorbeeld het hart en het pancreas vermeld worden. Deze cellen hebben een ronde of ovale of ingedeukte kern, welke betrekkelijk arm is aan chromatine. Door protoplasma-uitlopers vormen de cellen een reticulair verband. Reuzencellen met twee of meer kernen komen geregeld voor. Het protoplasma hiervan bevat vaak granula, pigmentkorrels en erythrocyten, terwijl ook vacuolen te zien zijn. Deze celwoekeringen zijn haardsgewijs of diffuus.

Doordat in deze celwoekeringen andere cellen komen te liggen, kan het beeld dat van granulatieweefsel worden. Meestal is dit het

geval bij de ziekten met een wat langere duur. Toch vonden Podvinec en Terplan na een ziekteduur van 16 dagen reeds fibroblasten tussen de reticulumcellen, zodat zij spraken van granulatiweefsel. Na een ziekte van drie maanden, waarvan het begin niet acuut was, vonden Jaffé en Lichtenstein, verspreid, plasmacellen, lymphocyten en segmentkernige leucocyten, waaronder geen eosinophiele. De laatste werden echter in een skelethaard, onderzocht tijdens het leven, in zó grote getale aangetroffen, dat de diagnose eosinophiel granuloom werd gesteld. Bij de obductie van zijn eerste patiëntje trof Wallgren verspreid eosinophiele leucocyten aan en ook wat hij noemt: osteoclastachtige cellen. Dit zullen wel reuzencellen geweest zijn, zoals geregeld gevonden worden.

Deze celwoekeringen werden steeds aangetroffen in macroscopisch veranderde organen. Maar ook in schijnbaar niet aangetaste organen konden in verscheidene gevallen microscopische hardjes aangetoond worden. Behalve één macroscopische skelethaard vond Guizetti bij histologisch onderzoek in het beenmerg kleine hardjes gezwollen reticulumcellen. Jaffé en Lichtenstein vermeldde dit-zelfde. Abt en Denenholz zagen in de schotten der long-alveolen, maar ook in de alveolen zelf, groepjes reticulumcellen.

Uit het voorafgaande is duidelijk geworden, dat bij de ziekte van Letterer-Siwe een woekering van het reticulair weefsel overheerst. Ook de endotheelcellen van de bloedvaatjes doen in verscheidene gevallen mee. De endotheelcellen van de miltsinussen kunnen zwellen, loslaten (Siwe) en zelfs gaan woekeren (Guizetti), waardoor het lumen van het bloedvat geheel of gedeeltelijk kan worden afgesloten (Herzenberg; Lorenz; Ighenti). Gezwollen cellen van Kupffer komen ook voor (Uher; Guizetti; Siwe; Abt en Denenholz), bovendien kunnen deze cellen loslaten (Letterer). Verscheidene onderzoekers zagen gezwollen reticulumcellen los in het lumen van de sinussen van de milt en in de levercapillairen. Alleen Roussy en Oberling vonden deze cellen in het lumen van de capillairen van het beenmerg. In de lymphklieren werd door Van Crefeld en Ter Poorten een sinuscatarrh gevonden, dus woekering van de endotheelcellen van de lymphsinussen. De abscessen in de thymus, welke door Letterer gezien werden, waren omgeven door reticulumcellen. Ook de bloedvaatjes in de huid, ter plaatse van de afwijkingen, toonden soms zwellingen van de endotheelcellen, zoals bij voorbeeld Wallgren bij zijn eerste patiëntje zag.

Hieruit blijkt dus, dat het reticulo-endotheliale systeem of

reticulo-histiocytair apparaat ook in meer uitgebreide zin aangetast kan zijn. Zo is te verklaren, dat enkele kleine haardjes in de hartspier om de vaatjes aangetroffen kunnen worden.

Is het nu wel mogelijk, op grond van het histologisch beeld, een scherpe grens te trekken tussen lipoid granulomatose, welke laatste van eosinophiel granuloom niet streng te scheiden is, en de ziekte van Letterer-Siwe? Het is beter deze vraag niet zo beperkt te stellen, maar alle beschikbare gegevens te gebruiken.

Naast de histologische afwijkingen moeten daarom ook de macroscopische vondsten en die van het bloedbeeld in het onderzoek betrokken worden.

De ziektegeschiedenissen in het begin van dit hoofdstuk zijn uitgezocht met de bedoeling aan te tonen, dat allerlei overgangen tussen de ziekte van Letterer-Siwe en lipoid granulomatose bestaan. Het beste uitgangspunt voor het aanwijzen van deze overgangen lijkt mij het histologisch beeld. Hiernaast zullen, als zijnde onontbeerlijk, de gegevens van de macroscopische bevindingen en van het bloedonderzoek geplaatst worden.

Het voorkomen van schuimcellen, met of zonder dubbelbrekende vetpartikeltjes, werd aanvankelijk als een der kenmerkende verschijnselen van lipoid granulomatose beschouwd. Nu vond Gerstel bij een meisje van $2\frac{1}{2}$ jaar, dat 5 maanden ziek was voor het stierf en dat zeer uitvoerig door hem onderzocht kon worden, dat de woekeringen van gezwollen reticulumcellen in de papillaire laag van de huid geen vetsubstantie bevatten, wanneer ter plaatse geen macroscopische afwijkingen bestonden. Ook in de vergrote milt vond hij deze woekeringen zonder vetdruppeltjes, evenals in enkele gezwollen lymphklieren. Hij trok hieruit de conclusie, dat de eerste veranderingen lipoid-vrij geweest zijn. Talrijke andere onderzoekers hebben dezelfde opvatting. En zo zal dus histologisch geen verschil met de ziekte van Letterer-Siwe bestaan, als de patiënt vroeg overlijdt of als de vetafzetting eerst laat plaats vindt.

Het tweede patiëntje van Wallgren had in verschillende organen woekeringen van reticulumcellen. Hiertussen lagen soms schuimcellen. De belangrijke anaemie (40%), de splenohepatomegalie, de vergrote lymphklieren en de huiduitslag wezen alle in de richting van de ziekte van Letterer-Siwe. Histologisch was het echter ook geen typische lipoid granulomatose, want in lang niet alle organen werden cellen met dubbelbrekende lipoiden aangetroffen. Wallgren zelf hield het ziektebeeld klinisch voor dat van Letterer-Siwe;

histologisch vond hij het beeld het midden houden tussen de ziekte van Letterer-Siwe en lipoid granulomatose.

Merritt en Paige vonden ook in sommige organen alleen woekeringen van reticulumcellen, maar in andere organen schuimcellen met hiertussen dubbelbrekende lipoiden. Het klinisch beeld wees hier dus meer in de richting van lipoid granulomatose dan bij de tweede patiënt van Wallgren, er was namelijk exophthalmus, diabetes insipidus en tanduitval. Hiertegenover stonden zware anaemie met thrombopenie en hepatosplenomegalie.

Verschillende verschijnselen bij het patiëntje van Horsfall en Smith wezen op lipoid granulomatose, maar de zeer zware anaemie, met een aantal thrombocyten van ongeveer 10.000, deden ook aan de ziekte van Letterer-Siwe denken. Het histologisch onderzoek kon bij de differentiële diagnose ook geen beslissing geven, want in verschillende organen toonden de reticulaire woekeringen geen vetophoping. In het stratum papillare van de huid lagen, tussen de reticulumcellen, plasmacellen en eosinophile leucocyten.

De diagnostische moeilijkheden waren bij het patiëntje van Rietschel zó groot, dat eerst na obductie door Lorenz de diagnose lipoid granulomatose gesteld kon worden.

Bij het patiëntje, dat klinisch door Glanzmann onderzocht werd, waren petechiae en andere huidveranderingen, splenohepatomegalie en ernstige anaemie met thrombopenie reden, dat, ondanks verschillende symptomen van lipoid granulomatose, de diagnose ziekte van Letterer-Siwe ernstig overwogen werd. De patholoog-anatoom Walthard stelde na obductie de diagnose: ziekte van Hand-Schüller-Christian. In de aangetaste organen werd overal dubbelbrekend vet gevonden. In het stratum papillare van de huid was de vetophoping echter zeer gering. Bovendien was er een lichte infiltratie van lymphocyten en leucocyten, waaronder eosinophile.

Uitgebreide woekeringen van reticulaire cellen met vetdruppeltjes in reuzencellen en een opvallend infiltraat van eosinophile leucocyten vonden Schultz, Wermbter en Puhl bij een kind, dat, behalve exophthalmus en talrijke schedelhaarden, een sterk vergrote milt met anaemie en thrombopenie had. In de driehoekjes van Kiernan waren de galgangetjes en het bindweefsel vermeerderd. Dergelijke leververanderingen worden slechts zelden bij kenmerkende gevallen van de ziekte van Letterer-Siwe aangetroffen. Alleen Foot en Olcott zagen vermeerdering van bindweefsel in de driehoekjes van Kiernan. Bovendien had dit geval een opvallend

lange ziekteduur: $1\frac{1}{2}$ jaar. Bij de overgangsgevallen komt dit vaker voor en dan ook weer in verschillende mate. Zo vond Gerstel in de driehoekjes gewoekerde reticulumcellen, welke in bindweefselhaardjes overgingen. Freund en Ripp's zagen veel schuimcellen en fibroblasten, Wätjen wat granulatieweefsel temidden van veel bindweefsel, waarin galgangwoekeringen. Bij het tweede patiëntje van Wallgren kunnen de leververanderingen het best als een gevolg van de hepatitis epidemica opgevat worden.

Dat de ophoping van vetachtige stoffen in de gewoekerde reticulumcellen niet in verband staat met de ziekteduur, blijkt uit de ervaringen van Freund en Ripp's, die na een ziekteduur van $1\frac{1}{2}$ jaar wel wat vetsubstantie vonden, welke echter slechts voor een zeer gering deel dubbelbrekend was. Hiertegenover staat het geval Freud, Grossman en Dragutsky met veel vet, óók dubbelbrekend, na een ziekte van $2\frac{1}{2}$ maand. De patiënt was bovendien zwaar anaemisch. Bij de 7 weken oude zuigeling van Lane en Smith, die van de geboorte af ziek was geweest, werden in alle organen met reticulumcelwoekeringen, vetophopingen gevonden, al was de hoeveelheid in sommige organen zeer gering. In de huid bleken de haardjes, welke pas ontstaan waren, vetvrij.

Bij de snel belopende gevallen van de ziekte van Letterer-Siwe worden tussen de gewoekerde reticulumcellen soms fibroblasten gevonden (Podvinec en Terplan). Ook fibrosehaardjes komen voor (Wallgren I) en bindweefselvermeerdering in de miltpulpa (Abt en Denenholz).

Veel vaker wordt bindweefselvermeerdering aangetroffen bij gevallen, welke niet of moeilijk te rubriceren zijn. Van deze noem ik:

Wätjen. In sommige organen lagen, tussen gewoekerde reticulumcellen, fibroblasten en andere infiltraatcellen. De reticulumcellen hadden soms een schuimig protoplasma, met enig lipoid.

Gerstel. Verscheidene haardjes bestonden geheel uit bindweefsel.

Lichty. In milt en longen werd, plaatselijk, fibrose gevonden.

Lane en Smith. In de longen lagen fibroblasten tussen de reticulumcellen.

Schultz, Wermbter en Puhl. In alle aangetaste organen was, plaatselijk, fibrose.

Herzenberg. Na een ziekteduur van $1\frac{1}{2}$ jaar stierf het kind extreem anaemisch (haemoglobine: 7,8%; erythrocyten: 780.000; thrombocyten: 22.660), waardoor, ook wegens de vergrote milt, gezwollen lymphklieren, petechiae en uitslag van de huid, aan de ziekte van Letterer-Siwe gedacht kon worden. Histologisch werden

overall schuimcellen, beladen met lipoiden gevonden, en daar tussen, haardsgewijs, fibrose.

Attig; Ighenti. Na een ziekte duur van $1\frac{3}{4}$ jaar stierf het kind zwaar anaemisch, met bovendien splenohepatomegalie en een aanzienlijk aantal skelethaarden. Histologisch werden haardjes schuimcellen gevonden met neiging tot fibrose.

Uit de twee laatste gevallen blijkt nog eens duidelijk, dat de ziekte duur géén maat is voor de hoeveelheid bindweefsel, welke gevormd wordt.

Samenvattend kan dus gezegd worden, dat bij snelletaal verloopende ziektegevallen, gepaard gaande met vergroting van milt en lever, zwelling van lymphklieren, huidafwijkingen, skelethaarden, thrombopenie en temperatuursverhoging, een bepaald histologisch beeld behoort en wel woekering van reticulumcellen, met reuzencellen en necrose- en bloedingshaardjes. Slechts het geval van Lane en Smith vormt hierop een uitzondering.

Duurt de ziekte meer dan drie maanden, dan mengen zich, tussen de genoemde verschijnselen, in meerdere of mindere mate symptomen van lipoid granulomatose, zodat allerlei moeilijk te determineren gevallen ontstaan, zoals die van Freud, Grossman en Dragutsky; Wätjen; Rietschel en Lorenz; Gerstel; Lichty; Wallgren II; Schultz, Wermbter en Puhl; Freund en Ripps; Herzenberg, Attig en Ighenti; Merritt en Paige; Horsfall en Smith; Glanzmann en Walthard. Sommige van deze patiënten zouden bij de ziekte van Letterer-Siwe ingedeeld kunnen worden, maar dan staan één of enkele symptomen, welke ook geregeld bij lipoid granulomatose voorkomen, deze diagnose in de weg. Andere gevallen zouden bij lipoid granulomatose ingedeeld kunnen worden, waren er niet één of meer aanwijzingen in de richting van de ziekte van Letterer-Siwe.

Conclusie:

Er is geen scherpe grens te trekken tussen de ziekte van Letterer-Siwe en lipoid granulomatose en dus ook niet tussen de ziekte van Letterer-Siwe en eosinophiel granuloom. Deze drie ziektebeelden zijn uitingen van éénzelfde lijden. De woekering van het reticulo-histiocyttaire apparaat staat in het middelpunt; hiervan hangt af, welke de klinische en histologische vorm zal zijn. Bij uitgebreide

en snelle woekering, zoals vaak bij zuigelingen of jonge kleuters voorkomt, ontstaat het beeld van de ziekte van Letterer-Siwe. Bij wat oudere kleuters en schoolkinderen verloopt de woekering minder snel en ook vaak minder uitgebreid en heeft dan dikwijls een wat andere localisatie, zodat het beeld van lipoid granulomatose zich ontwikkelt. Bij eosinofiel granuloom zijn de woekeringen dikwijls tot één haard of een betrekkelijk klein aantal haarden beperkt, zodat letaal verlopende gevallen niet voorkomen. Doordat er echter ook overgangsgevallen bestaan, geldt dit slechts in het algemeen en kan dus in een concreet geval niet te veel waarde hieraan gehecht worden.

HOOFDSTUK VI.

SLOTBESCHOUWING.

In de voorafgaande hoofdstukken werden de clinische en vooral de morphologische verschijnselen besproken, welke voorkomen bij eosinophiel granuloom, bij lipoid granulomatose en bij de ziekte van Letterer-Siwe. Uit de beschrijving van een aantal patiënten bleek, dat tussen de drie genoemde aandoeningen geen scherpe grenzen te trekken zijn, maar dat een groot aantal overgangsgevallen voorkomt. De conclusie, dat deze ziektebeelden uitingen zijn van éénzelfde ziekteproces, lijkt mij daarom geheel verantwoord.

Het kenmerkend morphologisch substraat van dit éne ziekteproces is vermeerdering van in reticulair verband gelegen cellen. Naast vermeerdering tonen deze cellen verschijnselen van phagocytose. Voorts is het mogelijk, dat door intercellulair oedeem de cellen los van elkaar komen te liggen: de uitlopers van het protoplasma, waardoor de cellen onderling samenhangen, worden eerst sterk gerekt en dan ingetrokken, waarbij de cellen zich afronden. Tenslotte kunnen, in tegenstelling hiermee, de cellen ook een langwerpige vorm aannemen en ontstaan er, terwijl de hoeveelheid protoplasma vermindert, maar de tussenstof toeneemt, allerlei overgangen, via celrijk, naar rustend bindweefsel. Zijn de endotheelcellen der bloedcapillairen gezwollen, dan hangen deze niet alleen onderling samen, maar ook met de in reticulair verband gelegen cellen, welke het bloedvat omgeven.

Dit netwerk van cellen is te beschouwen als een gedeelte van het reticulo-histiocyttaire apparaat ¹⁾, waarvan de cellen gezwollen zijn en zich vermeerderd hebben.

De localisatie van de gevonden afwijkingen pleit eveneens voor deze opvatting. Want in de organen, waarin het reticulo-histiocyttaire apparaat het sterkst ontwikkeld is, namelijk in beenmerg, lymphklieren, lever, milt, longen, thymus en huid, worden ook de meeste afwijkingen gevonden. Dat buiten de juist genoemde organen ook

¹⁾ Deze benaming kan in dit verband beter gebruikt worden dan reticulo-endotheliaal stelsel.

afwijkingen kunnen aangetroffen worden, behoeft geen reden tot twijfel te zijn, daar immers van het reticulo-histiocyttaire apparaat gebleken is, dat het overal in het lichaam voorkomt. Daarom zijn op de meest ongewone plaatsen woekeringen van dit stelsel mogelijk.

De localisatie van deze woekeringen, de uitgebreidheid, de snelheid van ontstaan en de neiging tot overgang in bindweefsel of in necrosehaarden bepalen de klinische verschijnselen.

Bij de ziekte van Letterer-Siwe komt uitgebreide woekering voor van reticulo-histiocyttaire cellen. Deze ziekte voert altijd en meestal snel tot de dood. De woekering der cellen beheerst het histologisch beeld; phagocytose is gering, overgang naar bindweefsel ontbreekt.

Lipoid granulomatose is veel minder vaak dodelijk. De localisatie der woekeringen kan opvallende, klinische verschijnselen geven, zoals exophthalmus, diabetes insipidus en uitgebreide schedelhaarden. De aanvankelijk gewoekerde reticulo-histiocyttaire cellen kunnen veranderen in schuimcellen met veel dubbelbrekende lipoiden, waardoor macroscopisch zichtbare, gele haarden ontstaan. Vorming van bindweefsel uit de gewoekerde cellen is echter eveneens mogelijk, waaruit ook weer in het oog lopende klinische verschijnselen kunnen voorkomen, bij voorbeeld dyspnoe bij localisatie in de longen en icterus bij localisatie in de lever.

Eosinophiel granuloom is gekenmerkt door een gering aantal haarden van celwoekering, zodat het leven niet bedreigd wordt. Daar de haarden bijna overal in het skelet gelocaliseerd kunnen zijn, lopen de klinische verschijnselen wijd uiteen. Histologisch staat de woekering van reticulo-histiocyttaire cellen op de voorgrond. Daarnaast kan het aantal eosinophiele leucocyten zeer groot zijn. De neiging om bindweefsel te vormen is meestal gering. Vorming van schuimcellen komt in goed gekenmerkte gevallen niet voor. De patiënt herstelt, doordat de haard *restitutio ad integrum* toont, of door vorming van bindweefsel.

Het verband tussen deze drie ziektebeelden wordt dus voornamelijk aangenomen op morphologische gronden, vooral bij niet goed in te delen overganggevallen.

Een meer bevredigend argument voor deze samenhang zou echter zijn gevonden, als men éénzelfde oorzaak voor deze drie aandoeningen zou kunnen aanwijzen.

Daarom zal nagegaan moeten worden of één gemeenschappelijke, aetiologische factor bij de drie ziektebeelden op te sporen is.

Bij eosinophiel granuloom doet de benaming granuloom onmiddellijk

aan een infectieuze oorzaak denken. Inderdaad geeft het histologisch beeld van dit granuloom vaak de indruk van een ontstekingsproces. De eerste onderzoekers van dit ziektebeeld hebben dan ook hardnekkige pogingen aangewend om een micro-organisme op te sporen. Hiertoe werden allereerst weefselcoupes op bacteriën gekleurd, zoals Otani en Ehrlich in twee gevallen hebben gedaan. Vervolgens werd verschillende keren getracht bacteriën te kweken op voedingsbodems uit operatief verwijderde weefselstukjes, bij voorbeeld door Hatcher (3 maal); Green en Farber (3 maal); Otani en Ehrlich (1 maal), en Lichtenstein en Jaffé (1 maal). Ook werden uitstrijkpraeparaten van operatief verwijderd weefsel door Lichtenstein en Jaffé op bacteriën gekleurd. Deze beide laatste onderzoekers entten bovendien weefsel intracerebraal en intratesticulair bij proefdieren om een virus op te sporen, terwijl zij tevens op de gebruikelijke wijze, wegens de mogelijkheid van tuberculose, caviaproef verrichtten. Het resultaat van al deze onderzoekingen was volkomen negatief. Hoewel het betrekkelijk kleine aantal der onderzoekingen nog niet toelaat een conclusie te trekken, moet de waarschijnlijkheid, dat de afwijking door een micro-organisme veroorzaakt, toch uiterst gering geacht worden. Er zijn ook geen aanwijzingen gevonden voor een parasitaire oorzaak van de ziekte.

Naast de mogelijkheid van een infectieus agens kan verder aan een gezwel gedacht worden. Op Otani en Ehrlich maakte het histologisch beeld in enkele gevallen de indruk van een tumor, want zij spraken over: „Solitary granuloma of bone, simulating primary neoplasma”. Daar de afwijking echter spontaan geneest en, zoals Jaffé en Lichtenstein in een geval histologisch konden aantonen, zelfs met volledige restitutio ad integrum, behoeft de mogelijkheid van een blastomateuze oorzaak verder niet te worden overwogen.

Om volledig te zijn zou men de mogelijke oorzaak ook kunnen zoeken in circulatie- of stofwisselingsstoornissen. Tot dusver zijn echter geen aanwijzingen in die richting gevonden. Eén geval moet genoemd worden, dat zeer merkwaardig is, namelijk eosinofiel granuloom van de huid, dat bij de geboorte aanwezig was en later ook het skelet aantastte (Netherton, blz. 65).

Tenslotte moet aan de mogelijkheid gedacht worden, dat eosinofiel granuloom als één uiting van het zich op drie manieren openbarende ziekteproces, tot de bloedziekten zou behoren.

Over de oorzaak van lipoid granulomatose hebben een groot aantal

onderzoekers hun mening kenbaar gemaakt. Vaak zeer uitvoerig verdedigden zij hun opinie aan de hand van clinische en morphologische verschijnselen. De verschijningsvorm van lipoid granulomatose, welke waarschijnlijk door de opvallende, clinische symptomen het eerst algemeen bekend was, namelijk de ziekte van *Hand-Schüller-Christian*, werd oorspronkelijk als een stofwisselingsziekte beschouwd. Door een primaire lipoid stofwisselingsstoornis zou het cholesterine-gehalte in het bloed verhoogd worden, terwijl schuimcellen het eerste histologisch substraat van de ziekte zouden zijn. Om de schuimcellen zouden zich later reticulo-histiocyttaire cellen, eosinophile leucocyten en andere cellen kunnen ophopen, als gevolg van prikkeling door de schuimcellen. Deze opvatting werd verdedigd door *Rowland, Chester, Chiari, Natali* en verscheidene andere onderzoekers. Hoewel deze mening aanvankelijk over het algemeen aanvaard werd, kwam weldra een andere opvatting naar voren, toen meer gevallen van lipoid granulomatose bekend werden en dus ook de ervaring omtrent de histologische beelden toenam. *Ceelen, Lorenz, Gerstel, Heine, Wätjen* en anderen meenden, dat de vermeerdering van de reticulo-histiocyttaire elementen, dus ook de vorming van het granulatieweefsel, primair was. De schuimcellen werden als secundair, bij voorbeeld als een gevolg van locale stofwisselingsstoornissen opgevat. De hypercholesterinaemie bleek een zo weinig constant verschijnsel, dat deze voor het verklaren der ziekte geen waarde kon hebben. De voor de hand liggende vraag echter, op welke wijze dán de primaire woekering van de reticulo-histiocyttaire cellen zou ontstaan, werd niet duidelijk beantwoord. Door sommige onderzoekers van lipoid granulomatose wordt gewezen op het doormaken van een of andere infectie, kortere of langere tijd vóór het ontstaan der ziekteverschijnselen. De mogelijkheid wordt daarom overwogen of die infectie met het later zich ontwikkelende ziekteproces in verband gebracht zou kunnen worden.

Voor zo ver mij bekend, is het niet gelukt om uit lipoid granuloomhaarden bacteriën te kweken. Alleen *Esser* zag bij twee patiënten streptococcen in reticulaire reuzencellen. Deze reuzencellen vond hij in het bloed en in het sternumpunctaat. Deze op zich zelfstaande vondst is natuurlijk geenszins een voldoende argument voor een theorie over de ontstaanswijze van lipoid granulomatose.

Evenals bij eosinophiel granuloom bestaan dus ook bij lipoid granulomatose geen duidelijke aanwijzingen voor de infectieuze aetiologie, hoewel het ook niet verantwoord is een infectie zonder meer uit te sluiten.

De mogelijkheid, dat een parasiet, een gezwel, of een circulatiestoornis de oorzaak is van lipoid granulomatose, kan wegens het ten enen male ontbreken van aanwijzingen in die richting, verder onbesproken blijven. Slechts dient vermeld, dat, evenals bij eosinophil granuloom, één geval van congenitale lipoid granulomatose beschreven werd (Lane en Smith).

Voor de mogelijkheid van een bloedziekte zijn de klinische aanwijzingen gering: soms komt een, meestal lichte, anaemie voor. Macroscopische afwijkingen, zoals gezwollen lymphklieren en vergroting van lever en milt, wijzen meer in die richting, terwijl ook de histologisch vastgestelde woekering van de reticulo-histiocyttaire elementen hier voor zou kunnen pleiten.

Onder de namen, waarmee de ziekte van Letterer-Siwe wordt aangeduid, komen enkele voor, welke een aetiologische opvatting in zich sluiten. De namen infectieuze reticulose en infectieuze reticulo-endotheliose geven aan, dat door een infectieus agens woekering van het reticulaire weefsel uitgelokt zou worden. Deze opvatting is ontstaan, omdat de ziekte steeds met temperatuursverhoging gepaard gaat. Bovendien was het begin van de ziekte in sommige gevallen inderdaad een infectieus proces. Zo vonden bij voorbeeld Uher en Freud, Grossman en Dragutsky in het begin der ziekte bij hun patiëntje angina, terwijl Letterer, evenals Van Crefeld en Ter Poorten, otitis media aantroffen. Ook bij obductie werden ernstige ontstekingsprocessen gevonden, zoals etterige otitis media door Podvinec en Terplan, ulcererende tonsillitis door Akiba en uitgebreide, impetigineuze huiddefecten door Wätjen. Tenslotte wijzen ook enkele resultaten van bacteriologisch onderzoek in deze richting. Guizetti kweekte na de dood streptococci uit de milt en Akiba vond streptococci met bacterie-kleuringen in histologische preparaten.

Hiertegenover staan echter verscheidene gevallen, waarin géén bacteriën aangetoond konden worden. Roussy en Oberling bij voorbeeld trachtten tevergeefs bij hun patiëntje, dat een zeer kenmerkend ziektebeloop toonde, bacteriën te kweken, zowel uit het bloed tijdens het leven als uit de milt twee uur na de dood. Hierdoor is twijfel ontstaan aan de aetiologische betekenis van een primair infectieus agens, terwijl het vinden van bacteriën ook verklaard kan worden door secundaire infecties, zoals na doorbraak der haarden van gewoekerde reticulaire cellen naar de buitenwereld, bij voorbeeld in tonsillen, middenoren, huid en darmen niet zelden voorkomt.

Evenals bij lipoid granulomatose wordt in enkele gevallen van de

ziekte van Letterer-Siwe melding gemaakt van een infectieus proces enige tijd vóór de ontwikkeling van de ernstige ziekteverschijnselen. Zo moest bij het patiëntje van Roussy en Oberling, drie weken voor haar dodelijk verlopende ziekte, een absces in een der oksels geïncideerd worden. Na de incisie volgde snelle genezing. Uher's patiëntje was juist twee weken hersteld van een longontsteking. De mogelijkheid, dat bacteriën toch op een of andere wijze bij het ontstaan van de ziekteverschijnselen van belang zouden zijn, mag daarom niet geheel verworpen worden.

Voor de aetiologische betekenis van een parasiet, een congenitale afwijking, een circulatie- of stofwisselingsstoornis zijn geen aanwijzingen in het klinisch beloop of in het morphologisch beeld te vinden.

Als een ziekelijke afwijking met de naam reticulose of reticulo-endotheliose wordt aangeduid, gaan de gedachten vooral naar de bloedziekten. Welke zijn dan de verschijnselen bij de ziekte van Letterer-Siwe, waardoor aan een bloedziekte gedacht wordt? In verscheidene gevallen is er anaemie. Het haemoglobinegehalte kan zelfs tot 30% dalen, zoals Abt en Dennenholz zagen. Ook een lichte leucocytose komt voor en bij de differentiatie van het witte bloedbeeld worden in enkele gevallen te veel lymphocyten gevonden. Roussy en Oberling telden 10.000 leucocyten met 75% lymphocyten; Podvinec en Terplan 10.800 leucocyten met 48% lymphocyten. Het aantal thrombocyten kan eveneens tot zeer lage waarden dalen: Uher vond slechts 47.800 bloedplaatjes. Pathologische cellen in het bloedbeeld worden echter in geen der gevallen met nadruk vermeld.

Verder doet de zwelling van lever, milt en lymphklieren, bij het klinisch onderzoek en bij de obductie, vanzelfsprekend aan een of andere bloedziekte denken.

Bij het histologisch onderzoek worden wel woekeringen van reticulo-histiocyttaire cellen gevonden, maar pathologische ontwikkeling van bloedcellen of vorming van afwijkende bloedcellen ontbreekt. Toch worden soms wel pathologische cellen in de bloedbaan aangetroffen: Roussy en Oberling vonden gezwollen reticulo-histiocyttaire cellen in de sinussen van milt en beenmerg en in de capillairen van de lever. De endotheelcellen, welke deze vaten bekleedden, waren niet gezwollen. Bij Akiba's patiëntje waren in de milt dergelijke veranderingen, maar minder uitgebreid. Letterer zag grote, gezwollen reticulumcellen in de sinussen van de milt en in de capillairen van de lever; alleen de cellen van Kupffer waren gezwollen en hadden los gelaten. Guizetti constateerde ditzelfde, maar

bovendien waren bij zijn patiëntje de endotheelcellen van de sinussen der milt gezwollen.

Deze waarnemingen maken begrijpelijk, dat de aandoening de benaming reticulose of reticulo-endotheliose heeft gekregen en dat zij ingedeeld wordt bij de groep der bloedziekten, zoals Heimerdingen nog voor kort uitvoerig betoogd heeft. Echter, hiermee is de oplossing van de vraag, waardoor de afwijking ontstaat, geenszins gevonden.

Bij het overzien van de resultaten, welke verkregen werden door het onderzoek naar de aetiologie van eosinophiel granuloom, lipoid granulomatose en de ziekte van Letterer-Siwe, blijken deze zeer gering te zijn. Kort samengevat kan gezegd worden, dat er een woekering van het reticulo-histiocytair apparaat is, waarmee een of ander micro-organisme mogelijk enig verband heeft. Daar evenwel een levend micro-organisme niet aangetoond kon worden, is de kans groter, dat een vroegere infectie slechts indirect haar invloed doet gelden. Van het reticulo-histiocytair apparaat is thans algemeen bekend, dat dit, na een bepaalde infectie, op een bijzondere wijze op een herinfectie of op producten van hetzelfde infectieuze agens reageert.

Er zijn inderdaad gegevens, hoewel slechts enkele, welke naar mijn mening in de richting van een allergisch proces wijzen en wel de volgende:

1. de eosinophiele leucocyten, welke in vele gevallen worden aangetroffen en soms zelfs zeer talrijk zijn;

2. de veranderingen aan capillairen en kleine bloedvaten, in de vorm van zwelling en vermeerdering der cellen van endotheel en adventitia, iets, wat weliswaar bij banale ontstekingsprocessen aangetroffen wordt, maar wat ook bij allergische reacties voorkomt;

3. de granulomen van de intima der bloedvaten. Dit komt zelden voor. Slechts Lorenz; Herzenberg en Ighenti hebben ieder één maal een dergelijk geval beschreven, terwijl ook ik deze afwijking in één geval heb aangetroffen (plaat I, fig. 3 en 4). Op de algemene betekenis van deze afwijking ga ik hier niet verder in. Ik volsta met te verwijzen naar het proefschrift van Van Rijssel, waarin een uitvoerige en duidelijke uiteenzetting over het voorkomen van intimagranuloma bij allergische processen te vinden is.

Aan de infecties, welke soms kortere of langere tijd vóór de ontwikkeling van de ziekteverschijnselen waargenomen worden, durf ik, wegens de vage klinische gegevens nog geen grote betekenis toe te kennen, maar wel ben ik van mening, dat aan deze infecties door

toekomstige onderzoekers bijzondere aandacht moet worden besteed.

Hoewel de hier opgesomde afwijkingen, welke aanwijzingen zouden kunnen zijn voor de allergische ontstaanswijze van het drietal in dit proefschrift bewerkte, verwante aandoeningen, nog slechts enkele keren zijn beschreven, acht ik het alleszins mogelijk, dat dit aantal, indien hierop terdege gelet wordt, zich wellicht spoedig zal uitbreiden, zodat dan hopelijk meer over het wezen van het ziekteproces bekend zal worden.

In de inleiding werd het doel van dit proefschrift in enkele punten samengevat. Thans zal kort het antwoord gegeven worden op de vragen, welke ik mij daar gesteld heb.

Eosinophiel granuloom van het skelet is een aandoening, welke een groot aantal clinische beelden kan geven, maar een kenmerkend histologisch beeld heeft.

De veronderstelling der eerste beschrijvers, dat dit ziektebeeld als zodanig vroeger niet herkend was, bleek, ook na een onderzoek van het archief van het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen, juist te zijn.

Zonder twijfel kan eosinophiel granuloom ook in de huid gezeteld zijn, al of niet met één of meer skelethaarden gepaard. Niet alle huidafwijkingen echter, welke onder de benaming eosinophiel granuloom beschreven zijn, kunnen gelijkgesteld worden met eosinophiel granuloom van het skelet.

Eosinophiel granuloom, lipoid granulomatose en de ziekte van Letterer-Siwe zijn uitingen van één ziekteproces.

De plaats in de pathologie, welke de aandoening met de tot nu toe beschikbare gegevens het best aangewezen kan worden, is wegens de woeking der reticulo-histiocytaire elementen, de groep der bloedziekten.

Over de aetiologie is niets met zekerheid te zeggen, maar met de mogelijkheid van een allergisch proces moet rekening gehouden worden.

SAMENVATTING.

Eosinophiel granuloom van het skelet is een aandoening, welke eerst betrekkelijk kort geleden als zodanig herkend is. Aan de hand van ruim 70 gevallen verzameld in de litteratuur (hoofdstuk I) en van 9 eigen patiënten (hoofdstuk II) kan de volgende beschrijving van dit ziektebeeld worden gegeven:

Eosinophiel granuloom van het skelet is een haardvormige aandoening, solitair of multipel, welke in het gehele skelet, behalve in dat van handen en voeten, kan voorkomen. In de schedel worden de haarden het veelvuldigst aangetroffen; na de schedel zijn mandibula, pelvis, femora, costae en vertebrae praedilectieplaatsen.

Het aantal der mannelijke patiënten is aanmerkelijk groter dan dat der vrouwelijke.

De aandoening komt gelijkelijk verdeeld voor bij mensen van 5 tot 30 jaar, bij kinderen van 0 tot 5 jaar echter beduidend vaker; zij is daarentegen zeldzaam bij mensen boven 30 jaar.

Van de klinische verschijnselen zijn pijn en zwelling de belangrijkste. De pijn is meestal matig, maar kan ook heftig zijn of geheel ontbreken. De zwelling voelt vast aan; soms is er fluctuatie. Spontane fracturen komen niet zelden voor. De haarden kunnen verrassend snel ontstaan. Heeft een patiënt multiple haarden, dan zijn meestal enkele hiervan zonder symptomen.

Door hun localisatie veroorzaken de haarden soms bijzondere klinische verschijnselen, waardoor het ziektebeeld sterk uiteen kan lopen: bij voorbeeld exophthalmus, loopoor — soms met facialisverlamming en duizeligheid —, loszitten en uitvallen van tanden, manklopen en dwarslaesie van het ruggemerg.

Algemene verschijnselen, als koorts, ontbreken. De bezinkingsnelheid der erythrocyten kan verhoogd zijn. Soms is er lichte leucocytose. Vermeerdering van het aantal eosinophiele leucocyten wordt slechts in enkele gevallen gevonden. Bij het chemisch bloedonderzoek zijn de waarden van calcium, phosphor, phosphatase, eiwitten en cholesterine steeds normaal.

Het röntgenonderzoek is, om uitgebreidheid en localisatie van de haarden te bepalen, een belangrijk hulpmiddel; de diagnostische

waarde is echter zeer beperkt. Het röntgenbeeld heeft geen specifieke kenmerken, zodat op grond van de röntgenfoto en de klinische verschijnselen slechts de mogelijkheid van eosinofiel granuloom verondersteld kan worden.

Het pathologisch-anatomisch onderzoek is het beste hulpmiddel voor de diagnose. Aangezien door klinisch en röntgenologisch beeld de indruk van een maligne tumor kan ontstaan, is het verrichten van een proefexcisie noodzakelijk. Andere aandoeningen, behalve lipoid granulomatose en de ziekte van Letterer-Siwe, kunnen door histologisch onderzoek worden uitgesloten.

De haarden in het skelet bevatten grijs, grijsrood of grijsgeel, brokkelig of week granulatieweefsel. Histologisch blijkt dit celrijk te zijn en opgebouwd uit een grondpatroon van histiocytair reticulumcellen. Deze cellen hebben een relatief grote, bleke kern, welke licht onregelmatig rond, ovaal of niervormig is. Het protoplasma heeft een geringe omvang en hangt door uitlopers onderling samen. Tussen het netwerk van deze uitlopers liggen talrijke eosinofiele leucocyten. Verder komen veelkernige reuzencellen en macrophagen voor; deze zijn van de reticulumcellen af te leiden. Necrosehaardjes kunnen vrij uitgebreid zijn. Bloedinkjes zijn meestal gering. De vascularisatie is matig uitgebreid. Zijn de endotheelcellen van de capillairen gezwollen, dan hangen deze samen met de omgevende reticulumcellen. Het beenweefsel wordt aangetast door dit celrijke weefsel, dat door de verschillende celsoorten de indruk van granulatieweefsel maakt. In enkele gevallen zijn kristallen van Charcot-Leyden te zien. Neutrofiële leucocyten, lymphocyten en plasmacellen zijn gering in aantal.

Bij bacteriologisch onderzoek van het weefsel worden geen micro-organismen gevonden.

De prognose is gunstig te stellen, echter met enige reserve, daar overgang naar lipoid granulomatose of naar de ziekte van Letterer-Siwe mogelijk is.

In het derde hoofdstuk zijn de in de litteratuur voorkomende gevallen van eosinofiel granuloom van de huid besproken. Soms stemt de aandoening van de huid met eosinofiel granuloom van het skelet histologisch geheel overeen. Bovendien is gebleken, dat bij eenzelfde patiënt haarden zowel in de huid als in het skelet kunnen voorkomen, onder anderen bij een eigen geval. Op grond hiervan moet worden aangenomen, dat eosinofiel granuloom zowel in de huid als in het skelet gelocaliseerd kan zijn.

Bij de ziekte van Hand-Schüller-Christian of lipoid granulomatose is, zoals in hoofdstuk IV uiteengezet werd, het wezen-

lijke van de histologische afwijkingen de vermeerdering van histiocytaire reticulomcellen. Schuimcellen zijn een secundair verschijnsel. Op grond van verscheidene gevallen uit de litteratuur en enkele eigen gevallen is aangetoond, dat het niet mogelijk is, om scherpe grenzen te trekken tussen de histologische beelden van lipoid granulomatose en eosinophiel granuloom. Ook de clinische verschijnselen kunnen zeer veel op elkaar gelijken.

In hoofdstuk V is aan de hand van een aantal in de litteratuur beschreven gevallen van de ziekte van Letterer-Siwe gewezen op de talrijke overgangsgevallen naar lipoid granulomatose of eosinophiel granuloom.

De conclusie, dat eosinophiel granuloom, lipoid granulomatose en de ziekte van Letterer-Siwe uitingen van eenzelfde grondlijden zijn, werd in hoofdstuk VI besproken. Het essentiële van deze drie ziektebeelden is vermeerdering van histiocytaire reticulomcellen, welke beschouwd moeten worden als een deel van het reticulo-histiocytaire apparaat.

Over de oorzaak van deze vermeerdering, welke bij eosinophiel granuloom meestal beperkt is tot één of enkele haarden, bij lipoid granulomatose ernstige clinische verschijnselen kan geven en bij de ziekte van Letterer-Siwe steeds tot de dood leidt, kon niets met zekerheid gezegd worden. De mogelijkheid, dat een allergisch proces hierbij een rol speelt, dient overwogen te worden.

SUMMARY.

Eosinophilic granuloma of the skeleton is an affection only relatively lately recognized as such. From upwards of seventy cases collected from literature (chapter I) and nine patients of the author (chapter II) the following description of this syndrome can be given:

Eosinophilic granuloma of the skeleton is a focal affection, solitary or multiple, which may occur in the whole skeleton except in that of the hands and feet. The foci are most frequently found in the skull; after the skull the mandibula, pelvis, femora, costae and vertebrae are places of predilection.

The number of male patients is considerably larger than that of the female ones.

The affection occurs with equal frequency in people aged from 5 to 30 years, with considerably greater frequency in children from 0 to 5 years of age, but is very rare, on the other hand, in people over 30 years.

Of the clinical phenomena pain and swelling are the most important ones. The pain is usually moderate, but may also be vehement or completely absent. The swelling is solid to the touch; sometimes fluctuation is felt. Spontaneous fractures occur not infrequently. The foci may originate with surprising rapidity. If a patient has multiple foci, a few of them are usually without symptoms.

Owing to their location the foci sometimes cause special clinical phenomena, giving rise to considerable divergency in the clinical picture: e.g. exophthalmos, otorrhoea sometimes coupled with Bell's palsy and dizziness, loosening and falling out of the teeth, limping and transverse lesion of the spinal cord.

General phenomena like fever are absent. The sedimentation rate of the red corpuscles may be increased. Sometimes slight leukocytosis is found. An increase of the number of eosinophilic leukocytes is found in few cases only.

Chemical examination of the blood gives normal values of calcium, phosphor, phosphatase, albumina and cholesterine.

The X-ray examination is an important expedient to determine the extent and the location of the foci; the diagnostic value, however,

is very limited. The X-ray picture has no specific characteristics, so that on the grounds of the photograph and the further clinical phenomena only the possibility of eosinophilic granuloma can be supposed.

Biopsy is the best expedient to establish the diagnosis. As owing to the clinical and roentgen pictures the impression of a malignant tumor may arise, it is necessary to perform biopsy. Other diseases, except lipoid granulomatosis and Letterer-Siwe disease, can be excluded by means of histologic examination.

The foci in the skeleton contain grey, greyish red or greyish yellow, brittle or soft granular tissue. Histologically this proves to be rich in cells and built from a basic pattern of reticular cells of the type of histiocytes. These cells have a relatively large, pale nucleus, of a slightly irregular circular, oval or reniform shape. The quantity of protoplasm is small and the cells are mutually connected by means of offshoots. Between the meshwork of these offshoots are numerous eosinophilic leukocytes. Furthermore polynuclear giant cells and macrophages are present; these can be deduced from the reticular cells. Necrotic foci may be rather extensive. Hemorrhages are usually slight. The vascularization is moderately extensive. If the endothelial cells of the capillaries are swollen, they are connected with the surrounding reticular cells. The osseous tissue is affected by this tissue, which, owing to the various kinds of cells, makes the impression of a granular tissue. In a few cases Charcot-Leyden crystals are visible. Neutrophilic leukocytes, lymphocytes and plasmacells are few in number.

When the tissue is bacteriologically examined no micro-organisms are found.

The prognosis is favourable, with some restriction, however, as transition to lipoid granulomatosis or Letterer-Siwe disease is possible.

In the third chapter the cases of eosinophilic granuloma of the skin, occurring in literature, are discussed. Sometimes the affection of the skin completely agrees histologically with eosinophilic granuloma of the skeleton. Moreover it has appeared that in one and the same patient foci in the skin as well as in the skeleton may occur, among others in a case of the author. On these grounds it must be accepted that eosinophilic granuloma may be located as well in the skin as in the skeleton.

In Hand-Schüller-Christian disease or lipoid granulomatosis the essence of the histologic anomalies, as is explained in chapter IV, is the increase of reticular cells of the type of histiocytes.

Degenerate cells with foamy protoplasm are a secondary phenomenon. On the grounds of various cases from literature and a few cases of the author it is shown that it is impossible to draw definite limits between the histologic pictures of lipoid granulomatosis and eosinophilic granuloma. The clinical phenomena also may be very similar.

In chapter V the numerous cases passing into lipoid granulomatosis or eosinophilic granuloma are pointed out from a number of cases of Letterer-Siwe disease described in literature.

The conclusion that eosinophilic granuloma, lipoid granulomatosis and Letterer-Siwe disease are manifestations of one basic disease was discussed in chapter VI. The essence of these three syndromes is an increase of reticular cells of the type of histiocytes which should be considered as a part of the reticular histiocyte apparatus.

Concerning the causes of this increase, which in cases of eosinophilic granuloma is usually restricted to one or a few foci, in cases of lipoid granulomatosis may give serious clinical phenomena, and in cases of Letterer-Siwe disease always leads to death, nothing can be said with certainty. The possibility, that an allergic process plays a part in it, should be considered.

LIJST VAN GERAADPLEEGDE LITTERATUUR.

- Abt, A. F. en E. J. Denenholz.* Letterer-Siwe's disease. Splenohepatomegalia associated with widespread hyperplasia of non-lipoid-storing macrophages; discussion of the so-called reticulo-endothelioses. *Am. J. Dis. Child.* **51**: 499, 1936.
- Ahlström, C. G. en S. Welin.* Zur Differentialdiagnostik der Ewingschen Sarkome. Ein Beitrag zur Kenntnis der primären Retikulumzellensarkome des Skeletts und der sog. eosinophilen Granulome. *Acta Radiol.* **24**: 67, 1943.
- Akiba, R.* Über Wucherung der Retikulo-Endothelien in Milz- und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. *Virchows Arch.* **260**: 262, 1926.
- Anspach, W. E.* Xanthomatosis with involvement of a vertebral body. *Am. J. Dis. Child.* **48**: 346, 1934.
- Attig, R.* Ein Fall von generalisierter Xanthomatose vom Typus Schüller-Christian. *Jahrb. f. Kinderh.* **134**: 196, 1932.
- Bailey, J. W. en E. D. Freis.* Eosinophilic granuloma of bone with manifestations in the jaw. *J. Am. Den. Ass.* **31**: 91, 1944.
- Bartels, J.* Over het eosinophiele granuloom der beenderen, en het verband hiervan met de ziekte van Hand-Schüller-Christian en de ziekte van Abt-Letterer-Siwe. *N.T. v. G.* **91**: 2578, 1947.
- Bass, M. H.* Solitary eosinophilic granuloma of bone. *Am. J. Dis. Child.* **61**: 1254, 1941.
- Beck, W.* Über das gutartige Knochenmarkretikulum mit Eosinophilie. *Virchows Arch.* **311**: 569, 1943.
- Beneke, R. en A. Stieda.* Ein traumatisches „Myelom“ (Sarcoma myeloides gigantocellulare) des Stirnbeins. *Arch. f. klin. Chir.* **159**: 361, 1930.
- Campbell, J. B. en E. Alexander Jr.* Eosinophilic granuloma of skull. Report of a case. *J. of Neurosurg.* **1**: 365, 1944.
- Ceelen, W.* Über die Lipoidgranulomatose (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit). *Deutsche Med. Wschr.* **18**: 680, 1933.
- Cerutti, P.* Il granuloma eosinophilo. *Dermatologica* **85**: 90, 1942. Geciteerd naar Lewis en Cormia.
- Chester, W.* Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch.* **279**: 561, 1931.
- Chiari, H.* Die generalisierte Xanthomatose vom Typus Schüller-Christian. *Ergebn. allg. Path. und path. Anat.* **24**: 396, 1931.
- Christian, H. A.* Defects in membranous bones, exophthalmos, polyuria: an unusual syndrome of dyspituitarism and diabetes insipidus. *Contrib. to med. and biol. research. Osler Memorial Volume 1*, pag. 390. New-York 1919. Geciteerd naar Hand (1921).

- Crefeld, S. van en F. H. ter Poorten.* Infective reticulo-endotheliosis chiefly localised in lungs, bone marrow and thymus. Arch. of Dis. in Childh. **10**: 125, 1935.
- Collins, C. L.* Eosinophilic granuloma. Proc. Royal Soc. of Med. **39**: 682, 1946.
- Currens, J. H. en W. C. Popp.* Xanthomatosis; Hand-Schüller-Christian type: report of a case with pulmonary fibrosis. Am. J. Med. Scienc. **205**: 780, 1943.
- Curtis, A. C. en E. P. Cawley.* Eosinophilic granuloma of bone with cutaneous manifestations. Report of a case. Arch. of Derm. and Syph. **55**: 810, 1947.
- Dundon, C. C., H. A. Williams en T. C. Laipply.* Eosinophilic granuloma of bone. Radiology **47**: 433, 1946.
- Egler.* Inaug. Diss. Erlangen 1923. Geciteerd naar F. Henschen.
- Engelbreth-Holm, J., G. Teilum en Erna Christensen.* Eosinophilic granuloma of bone; Schüller-Christian's disease. Acta Med. Scand. **118**: 292, 1944.
- Esser, M.* Schüller-Christiansche Krankheit. Schweiz. Med. Wschr. **19**: 1014, 1938.
- Farber, S.* The nature of „solitary or eosinophilic granuloma” of bone. Am. J. of Path. **17**: 625, 1941.
- Farber, S.* The nature of some diseases ascribed to disorders of lipid metabolism. Am. J. Dis. Child. **69**: 350, 1944.
- Farber, S., W. T. Green and L. J. McDermott.* A recently defined destructive lesion of bone. Boston Orthopedic Club, 20 Jan. 1941. New England J. Med. **224**: 832, 1941.
- Fingerland, A. en H. Sihl.* Vestnik VI. sjezdu ces. prirodozpytcu, lekaru a inzenyru v Praze 37, 1928. Geciteerd naar Skorpil (1946).
- Finzi, O.* Mieloma con prevalenza delle cellule eosinofile, circoscritto all'osso frontale in un giovane di 15 anni. Minerva Med. **9**: 239, 1939. Geciteerd naar Engelbreth-Holm c.s.
- Foot, N. C. en Ch. T. Olcott.* Report of a case of non-lipoid histiocytosis (reticulo-endotheliosis) with autopsy. Am. J. of Path. **10**: 81, 1934.
- Fraser, J.* Skeletal lipid granulomatosis (Hand-Schüller-Christian's disease). Brit. J. of Surg. **22**: 800, 1934-1935.
- Freud, P., L. Grossman en D. Dragutsky.* Acute idiopathic cholesterol granulomatosis. Am. J. Dis. Child. **62**: 776, 1941.
- Freudenthal, W.* Zie Wigley; discussie.
- Freund, E.* Su un caso di strari tumori cutanei in una tuberculosa. Il Dermosifilografo **5**: 617, 1930. Geciteerd naar Weidman; Lewis en Cormia.
- Freund, M. en M. L. Rippes.* Hand-Schüller-Christian disease, a case in which lymphadenopathy was a predominant feature. Am. J. Dis. Child. **61**: 759, 1941.
- Gerstel, G.* Über die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit auf Grund gänzlicher Durchuntersuchung des Knochengerüsts. Virchows Arch. **294**: 278, 1935.
- Glanzmann, E. en B. Walthard.* Infectiöse Reticuloendotheliose und Lipoid-granulomatose. Jubiläumsschrift „Officina Wander 1865-1940”. Bern, K. J. Wyss Erben, 1940.
- Glatt, M. A.* Xanthoma or lipid granuloma of the temporal bone (Hand-Christian-Schüller syndrome). Arch. of Otolaryng. **43**: 110, 1946.

- Globig, H.* Über eine eigenartige Knochenerkrankung mit multipler Tumorbildung im Skelettsystem bei einem Kinde. *Jahrb. f. Kinderh.* **125**: 90, 1929.
- Grady, H. G. en H. L. Stewart.* Hand-Schüller-Christian disease and tuberculosis. *Arch. of Path.* **18**: 699, 1934.
- Green, W. T. en S. Fayber.* „Eosinophilic or solitary granuloma” of bone. *J. of Bone and Joint Surg.* **24**: 499, 1942.
- Greenberg, B. D. en A. J. Schein.* Solitary eosinophilic granuloma of bone. *Am. J. of Surg.* **67**: 547, 1945.
- Greifenstein, A.* Die Mitbeteiligung des Gehörganges, der Nebenhöhlen und der Kiefer bei der Schüller-Christianschen Krankheit, nebst einer neuen eigenen Beobachtung. *Arch. f. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfh.* **132**: 337, 1932.
- Grosh, L. C. en J. L. Stifel.* Defects in the membranous bones, diabetes insipidus and exophthalmus, with report of a case. *Arch. of Int. Med.* **31**: 76, 1923.
- Gross, P. en H. W. Jacox.* Eosinophilic granuloma and certain other reticulo-endothelial hyperplasias of bone. A comparison of clinical, radiologic and pathologic features. *Am. J. Med. Scienc.* **203**: 673, 1942.
- Guilhon, J., P. de Graciansky en A. Paraf.* Les granulomes à éosinophiles de la peau. *Presse Méd.* **56**: 448, 1948.
- Guizetti, H.-U.* Zur Frage der infektiös bedingten Systemerkrankungen des reticulo-endothelialen Apparates im Kindesalter. *Virchows Arch.* **282**: 194, 1931.
- Hamilton, J. B., J. L. Barner, P. C. Kennedy en J. J. McCort.* The osseous manifestations of eosinophilic granuloma: report of nine cases. *Radiology* **47**: 445, 1946.
- Hand, A.* Polyuria and tuberculosis. *Arch. of Pediatr.* **10**: 673, 1893.
- Hand, A.* Defects of membranous bones, exophthalmos and polyuria in childhood: is it dyspituitarism? *Am. J. Med. Scienc.* **162**: 509, 1921.
- Haranghy, L. von.* Lipoidgranulomatose der Weichteile. *Acta Medica* 3, 1942, Universitas Francisco-Josephina, Koloszar. Barth, Leipzig 1942.
- Hatcher, C. H.* Eosinophilic granuloma of bone. *Arch. of Path.* **30**: 828, 1940.
- Heimendinger, J.* Reticulohistiocytosen und Lipoidreticulohistiocytosen, unter besonderer Berücksichtigung der Schüller-Christianschen Krankheit und des Syndroms von Abt-Letterer-Siwe. *Ärztl. Monatsh. f. Berufl. Fortbild.* **4**: 105, 1948.
- Heine, J.* Beitrag zur Schüller-Christianschen Krankheit. *Zieglers Beitr. path. Anat.* **94**: 412, 1935.
- Henry, A. en L. Bory.* La syphiloïde du chat (granulome éosinophilique). *Bull. Soc. Franç. Derm.* **44**: 1486, 1937.
- Henry, A. en L. Bory.* Nouvelle Practique Dermatologique, deel VII, blz. 820, 880 en 892. Uitgeg. door Darier, Sabouraud e.a.
- Henschen, C.* Das eosinophile Granulom des Knochens. *Schweiz. Med. Wschr.* **76**: 451, 1943.
- Henschen, F.* Über Christians Syndrom und dessen Beziehungen zur allgemeinen Xanthomatose. *Acta Paed. (supp. 6)* **12**: 1, 1931.
- Herzenberg, H.* Die Skelettform der Niemann-Pickschen Krankheit. *Virchows Arch.* **269**: 614, 1928.
- Horsfall, F. L. en W. R. Smith.* Schüller-Christian syndrome. Lipoidgranulomatosis with defects in the bones, exophthalmos and diabetes insipidus. *Qu. J. of Med.* **4**: 37, 1935.

- Horwitz, Th.* Eosinophilic granuloma of the tibia. *Am. J. of Roentgen.* **50**: 355, 1943.
- Ighenti, W. K.* Zur Frage der allgemeinen granulomatösen Xanthomatose. *Virchows Arch.* **282**: 585, 1931.
- Isaacson, N. H. en P. Rapoport.* Eosinophilia in malignant tumors: its significance. *Annals of Int. Med.* **25**: 893, 1946.
- Jaffé, H. J. en L. Lichtenstein.* Eosinophilic granuloma of bone, a condition affecting one, several or many bones, but apparently limited to the skeleton, and representing the mildest clinical expression of the peculiar inflammatory histiocytosis also underlying Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease. *Am. J. of Path.* **37**: 99, 1944.
- Kernwein, G. A. en F. B. Queen.* Solitary eosinophilic granuloma. *Surgery* **14**: 105, 1943.
- Koch, G.* Ueber die Beteiligung der Mundhöhle bei der Schüller-Christian'schen Erkrankung. Inaug. Diss. Würzburg 1933.
- Laband, F.* Das Schüller-Christiansche Syndrom und seine Differentialdiagnose in der Stomatologie. *Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk.* **48**: 477, 1932.
- Lane, C. W. en M. G. Smith.* Cutaneous manifestations of chronic lipoidosis (Hand-Schüller-Christian disease). *Arch. of Derm. and Syph.* **39**: 617, 1939.
- Lapière, M.* Un cas de granulome éosinophilique. *Bull. Soc. Franç. Derm.* **44**: 1479, 1937.
- Lederer, F. L., H. G. Poncher en N. D. Fabricant.* Aural manifestations of lipoid granulomatosis (xanthomatosis) of the skull. *Arch. of Otolaryng.* **21**: 27, 1935.
- Lefèvre, P., Coirre en G. Lévy-Coblentz.* Granulomatose cutanée à évolution fébrile avec éosinophilie sanguine à 46% sans déterminations ganglionnaires. *Bull. Soc. Franç. Derm.* **44**: 1604, 1937.
- Leger, L., R. Ducroquet, P. Gauthier-Villars en S. Tchekoff.* Le granulome éosinophile des os. *Presse Méd.* **55**: 638, 1947.
- Lehndorff, H.* Zur Frühdiagnose der monosymptomatischen Form der Skelett-xanthomatose (Schüller-Christian'sches Syndrom). *Wien. Med. Wschr.* **82**: 1513, 1932.
- Letterer, E.* Aleukämische Reticulose. (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialapparates). *Frankf. Zschr. f. Path.* **30**: 377, 1924.
- Lever, W. F.* Eosinophilic granuloma of skin. Its relation to erythema elevatum diutinum and eosinophilic granuloma of the bone; report of a case. *Arch. of Derm. and Syph.* **55**: 194, 1947.
- Lewis, G. M.* A case for diagnosis. (Eosinophilic granuloma?). *Arch. of Derm. and Syph.* **51**: 144, 1945.
- Lewis, G. M. en F. E. Cormia.* Eosinophilic granuloma. Theoretic and practical considerations based on the study of a case. *Arch. of Derm. and Syph.* **55**: 176, 1947.
- Lichtenstein, L. en H. L. Jaffé.* Eosinophilic granuloma of bone with report of a case. *Am. J. of Path.* **16**: 595, 1940.

- Lichty, D. E.* Lipoids and lipid diseases. II Xanthomatosis (Schüller-Christian's type). Arch. of Int. Med. **53**: 379, 1934.
- Logan Turner, A., J. Davidson en A. C. White.* Xanthomatosis: some aspects of its blood chemistry and pathology. Edinb. Med. J. **32**: 153, 1925.
- Lorenz, R.* Ein Fall von Schüller-Christianscher Krankheit. Inaug. Diss. Würzburg 1933.
- Love, F. M. en G. J. Fashena.* Eosinophilic granuloma of bone and Hand-Schüller-Christian disease. J. of Pediatr. **32**: 46, 1948.
- Lyon, E. en H. Meyer.* Krankheitserscheinungen in der Mundhöhle bei der Schüller-Christianschen Krankheit. Zeitschr. f. Kinderh. **49**: 768, 1930.
- Mallory, T. B.* Case record 26302 of the Massachusetts General Hospital. New England J. Med. **223**: 149, 1940.
- Mallory, T. B.* Case record 28481 of the Massachusetts General Hospital. New England J. Med. **227**: 840, 1942.
- Mallory, T. B.* Pathology: Disease of bone. New England J. Med. **227**: 955, 1942.
- Martinotti, L.* Zur Frage des eosinophilen Granuloms. Derm. Wschr. **112**: 25, 1941.
- Mercer, J. O.* Eosinophilic granuloma. Report of a case. New Zealand Med. J. **44**: 320, 1945. Ref. in Radiology **47**: 540, 1946.
- Merritt, Katherine K. en Beryl H. Paige.* Xanthomatosis (Schüller-Christian syndrome). Am. J. Dis. Child. **46**: 1368, 1933.
- Michael, P. en N. C. Norcross.* Eosinophilic granuloma of bone. United States Naval Med. Bull. **45**: 661, 1945.
- Mignon, F.* Ein Granulationstumor des Stirnbeins. Fortschr. a. d. Geb. d. Röstr. **42**: 749, 1930.
- Nanta, A.* Nouvelle Practique Dermatologique, deel V, blz. 604. Uitgeg. door Darier, Sabourand e.a.
- Nanta, A. en J. Gadrat.* Sur un granulome éosinophilique cutané. Bull. Soc. Franç. Derm. **44**: 1470, 1937.
- Natali, C.* Die Lipoidosis cholesterinica granulomatosa (Typus Schüller-Christian) und die Einteilung der Lipoidosen. Frankf. Zschr. f. Path. **47**: 1, 1935.
- Netherton, E. W.* Zie Lewis en Cormia; discussie. Nord. Med. 7 Dec. 1945.
- Nuboer, J. F.* Eosinophiel granuloom van het beenderstelsel. N.T. v. G. **91**: 1971, 1947.
- Osborne, R. L., E. D. Freis en A. G. Levin.* Eosinophilic granuloma of bone presenting neurologic signs and symptoms. Arch. of Neurol. and Psych. **51**: 452, 1944.
- Otani, S. en J. C. Ehrlich.* Solitary granuloma of bone, simulating primary neoplasm. Am. J. of Path. **16**: 479, 1940.
- Pasini, A.* Granuloma eosinophilo. Gior. ital. di dermat. e sif. **81**: 1, 1940. Ge-citeerd naar Wise en Sulzberger.
- Pautrier, L.-M., R. Glasser en A. Labourgade.* Lésions verruqueuses, végétantes, éléphantiasiformes, du pourtour de l'orifice anal, de tout le pli fessier et du scrotum, s'accompagnant de lésions endo-rectales pouvant faire penser

- à une maladie de Nicolas-Favre, mais de nature indéterminée. Bull. Soc. Franç. Derm. **43**: 896, 1936.
- Phemister, D. B.* Chronic fibrous osteomyelitis. Annals of Surg. **90**: 756, 1929.
- Podvinec, E. en K. Terplan.* Zur Frage der sogenannten akuten aleukämischen Retikuloze. Arch. f. Kinderh. **93**: 40, 1931.
- Pusey, W. A. en O. P. Johnstone.* A case of xanthoma diabeticorum and lipoma multiplex and a case of xanthoma approaching the diabetic type with diabetes insipidus. J. of Cutan. Dis. **24**: 552, 1908.
- Raaf, J.* Eosinophilic granuloma of the skull. Western J. of Surg., Obst. and Gyn. **53**: 1, 1945.
- Rietschel, H.* Über Lipoidgranulomatose oder allgemeine granulomatöse Xanthomatose (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit). Zschr. f. Kinderh. **54**: 65, 1933.
- Riley, P.* Eosinophilic granuloma of bone. Report of a case with preoperative roentgen diagnosis. Radiology **47**: 514, 1946.
- Robertson, S. H. en S. Warren.* Lipoid histiocytosis. Arch. of Path. **15**: 193, 1933.
- Rosenwater, H.* Lipoid granulomatosis (Hand-Schüller-Christian disease) involving the middle ear and temporal bone. Arch. of Otolaryng. **32**: 1045, 1940.
- Rothnem, T. P.* Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus (Christian's syndrome). Radiology **15**: 694, 1930.
- Roussy, G. en Ch. Oberling.* Acute, wahrscheinlich infektiöse aleukämische Retikuloze bei einem Säugling. Wien. Med. Wschr. **84**: 407, 1934.
- Rowland, R. S.* Xanthomatosis and the reticuloendothelial system. Correlation of an unidentified group of cases described as defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus (Christian's syndrome). Arch. of Int. Med. **42**: 611, 1928.
- Rijssel, Th. G. van.* De ziekte van Besnier-Boeck en bacteriëel-allergische ontstekingsprocessen. Diss. Utrecht 1947.
- Salman, I. en C. G. Darlington.* Eosinophilic granuloma. Am. J. of Orthodont. and Oral Surg. (deel Oral Surg.). **31**: 89, 1945.
- Samter, M.* Charcot-Leyden crystals. A study of the conditions necessary for their formation. J. of Allergy **18**: 221, 1947.
- Schäirer, E.* Über eine eigenartige Erkrankung des kindlichen Schädels (Osteomyelitis mit eosinophiler Reaktion). Zentrbl. f. allg. Path. und path. Anat. **71**: 113, 1938.
- Schäirer, E.* Osteomyelitis mit eosinophiler Reaktion (eosinophiles Granulom des Knochens). Deutsche Zschr. f. Chir. **258**: 637, 1944.
- Schajowicz, F. en M. Polak.* Archivos Soc. Arg. de Anat. normal y path. **8**: 9, 1946.
- Schajowicz, F. en M. Polak.* Rev. assoc. méd. Argentina, 15 April 1947.
- Schotte, M.* Über eine Systemerkrankung des Skelets. Klin. Wschr. **9**: 1823, 1930.
- Schüller, A.* Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter. Fortschr. a. d. Geb. d. Röstr. **23**: 12, 1915-1916.
- Schultz, A., F. Wermbler en H. Puhl.* Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des reticuloendothelialen Apparates). Virchows Arch. **252**: 519, 1924.

- Shafiroff, B. G. P. en L. Scheman.* Solitary eosinophilic granuloma of rib. *Annals of Surg.* **125**: 510, 1947.
- Siwe, St. A.* Die Reticuloendotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. *Zschr. f. Kinderh.* **55**: 212, 1933.
- Skorpil, F.* Eine ungewöhnliche Form von Hautretikulose. *Schweiz. Zschr. f. Path. und Bakt.* **5**: 310, 1942.
- Skorpil, F.* Zur Geschichte, Klinik und pathologischen Anatomie des eosinophilen Granuloms. *Schweiz. Zschr. f. Path. und Bakt.* **9**: 233, 1946.
- Snapper, I.* Ziekten van het Skelet. De Erven F. Bohn N.V. Haarlem, 1937.
- Solomon, H. A. en S. Schwartz.* Eosinophilic granuloma of bone. *J. A. M. A.* **128**: 729, 1945.
- Sosman, M. C.* Xanthomatosis (Schüller's disease; Christian's syndrome). A report of a case treated with roentgen rays. *Am. J. of Roentgen.* **32**: 581, 1930.
- Sosman, M. C.* Xanthomatosis (Schüller-Christian's disease; lipoid histiocytosis). *J. A. M. A.* **98**: 110, 1932.
- Strong, R. A.* Xanthomatosis (Schüller-Christian's disease). *J. A. M. A.* **107**: 422, 1936.
- Svenningsen, O. K.* Generalised xanthomatosis. *Acta Radiol.* **14**: 491, 1933.
- Taratynow, N.* Zur Frage über die Beziehungen zwischen lokaler Eosinophilie und Charcot-Leydenschen Kristallen. *Frankf. Zschr. f. Path.* **55**: 284, 1914.
- Terplan, K.* Über acute aleukämische „Reticulose“. *Verh. Deutsch. Path. Ges.* **25**: 69, 1930.
- Thoma, K. H.* Eosinophilic granuloma with report of one case involving the mandible, later other bones, and being accompanied by diabetes insipidus. *Am. J. of Orthodont. and Oral Surg.* **29**: 641, 1943.
- Thompson, C. Q., J. J. Keegan en A. D. Dunn.* Defects of membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus. *Arch. of Int. Med.* **36**: 650, 1925.
- Troxler, E. R. en D. Niemetz.* Generalised xanthomatosis with pulmonary, skeletal and cerebral manifestations: report of a case. *Annals of Int. Med.* **25**: 960, 1946.
- Uher, V.* Ein Beitrag zu den sogenannten Reticulo-endotheliosen. *Virchows Arch.* **289**: 504, 1933.
- Versiani, O., J. M. Figueiró en M. A. Junqueira.* Hand-Schüller-Christian's syndrome and „eosinophilic or solitary granuloma of bone“. *Am. J. Med. Scienc.* **207**: 161, 1944.
- Wallgren, A.* Systemic reticuloendothelial granuloma (nonlipoid reticuloendotheliosis and Schüller-Christian disease). *Am. J. Dis. Child.* **60**: 471, 1940.
- Wassmund, M. en H. Anders.* Über eine bisher unbekannte, destruierende Erkrankung der Kieferknochen. *Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk.* **48**: 207, 1932.
- Wätjen, J.* Beitrag zur Kenntnis des Morbus Schüller-Christian. *Zieglers Beitr. path. Anat.* **96**: 443, 1936.
- Weidman, F. D.* The „eosinophilic granulomas“ of the skin. *Arch. of Derm. and Syph.* **55**: 155, 1947.

- Weinstein, A., H. C. Francis en B. F. Sprofskin. Eosinophilic granuloma of bone; report of a case with multiple lesions of bone and pulmonary infiltration. *Arch. of Int. Med.* **79**: 176, 1947.
- Wellensiek, Ellen K. Eosinophilic granuloma. *J. of Dent. Research* **25**: 261, 1946.
- Wheeler, M. Exophthalmos caused by eosinophilic granuloma of bone. *Am. J. of Ophthalm.* **29**: 980, 1946.
- Wigley, J. E. M. Sarcoid of Boeck? Eosinophilic granuloma? *British J. of Derm. and Syph.* **57**: 68, 1945.
- Wise, F. en M. B. Sulzberger. The 1940 Yearbook of Dermatology and Syphilology.
- Wolf, J. Zie G. M. Lewis; discussie.
- Wood, V. V. Bilateral xanthomatosis (lipoidosis) of the mastoid: case report. *Annals of Otol., Rhinol. and Laryng.* **46**: 991, 1937.

PLAAT A.

Geval 1 (blz. 33). Weefsel van haar in humerus.

Figuur 1. *Reticulumcellen en eosinofielen.*

Histiocyttaire reticulumcellen vormen het grondpatroon, dat vooral goed te zien is op de rechter helft van de foto. Hiertussen liggen eosinophiele leucocyten, welke rondom het bloedvat links dicht opeen gehoopt zijn.

Vergroting 320 $\times$.

Figuur 2. *Reuzencellen.*

Vrijwel in het midden ligt een duidelijke reuzencel met ongeveer 5 kernen. Het protoplasma is tamelijk scherp begrensd. Rechts ligt nog een reuzencel. Deze is minder duidelijk van de omgevende histiocyttaire reticulumcellen gescheiden. Eosinophiele leucocyten zijn vooral rechts te zien.

Vergroting 390 $\times$.

Figuur 3. *Reuzencellen.*

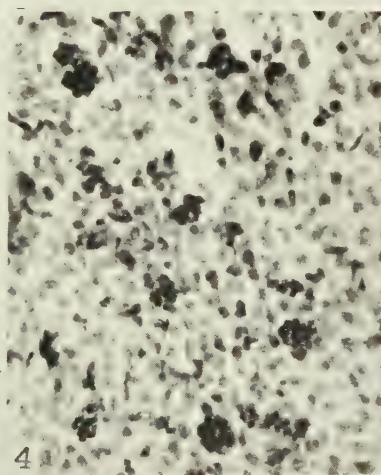
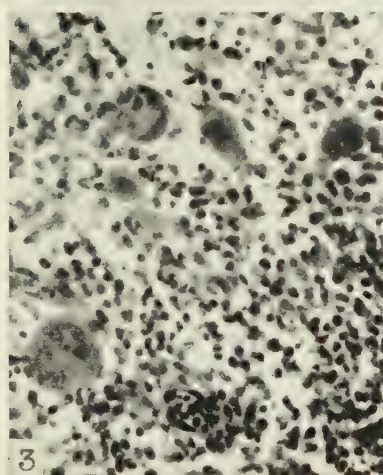
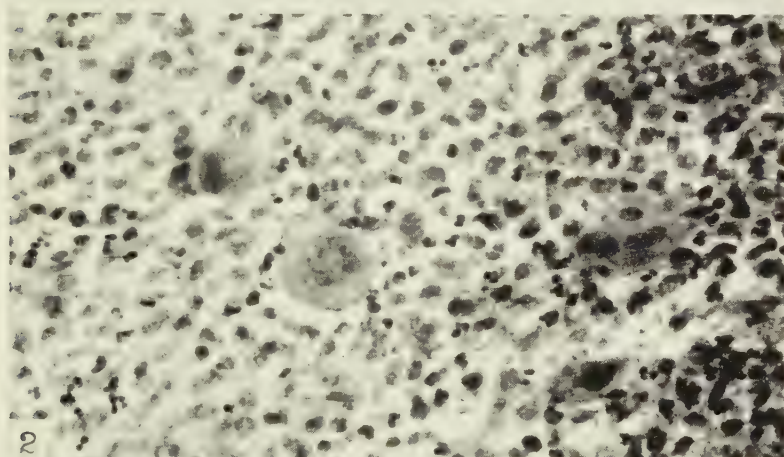
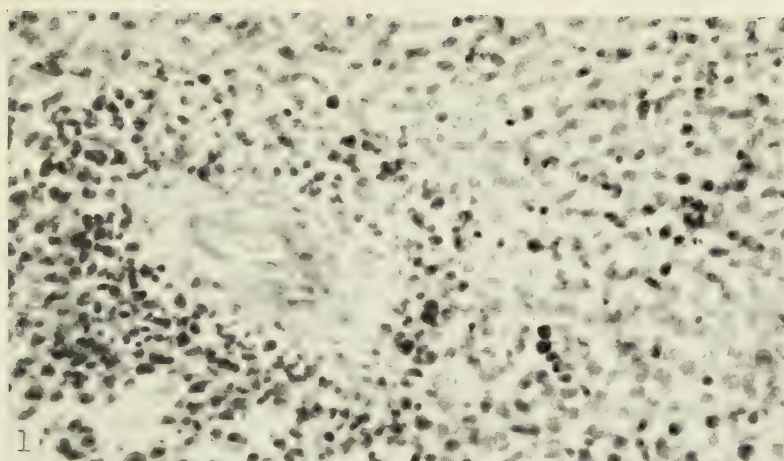
Enkele vormen van reuzencellen. Het blijkt, dat grootte en aantal der kernen grote verschillen tonen. Tussen de omgevende histiocyttaire reticulumcellen liggen nogal wat eosinophiele leucocyten.

Vergroting 300 $\times$.

Figuur 4. *Macrophagen.*

Te midden van reticulair gerangschikte cellen liggen grotere en kleinere macrophagen beladen met talrijke, donkere partikeltjes.

Vergroting 300 $\times$.



PLAAT B.

Geval 2. (blz. 6). Solitaire haard in rib.

Figuur 1. *Deel van een rib.*

De iets excentrische zwelling is goed te zien en wordt nog duidelijker gemaakt, doordat een gedeelte van de bedekkende spiervezels op de rib is blijven zitten.

Vergroting 1,3 $\times$.

Figuur 2. *Granulatieweefsel doorbreekt cortex.*

Het beenweefsel links in de coupe vormt de rand van een hiaat in de cortex (rechts boven), dat door het eronder gelegen granulatieweefsel is gevormd. Het granulatieweefsel ligt tegen de binnenzijde van de cortex en dringt hier doorheen. Ook dringt het tussen het periost (rechts boven).

Vergroting 115 $\times$.

Figuur 3. *Reticulumcellen en eosinofielen.*

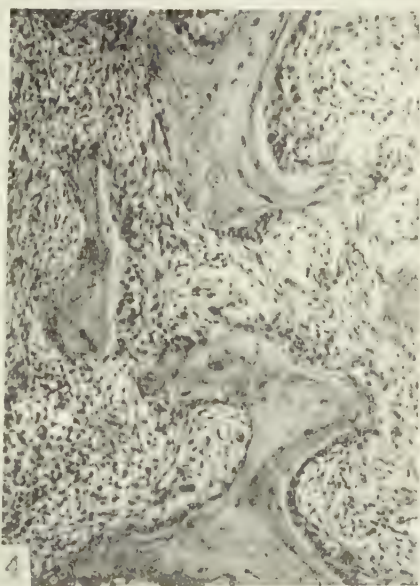
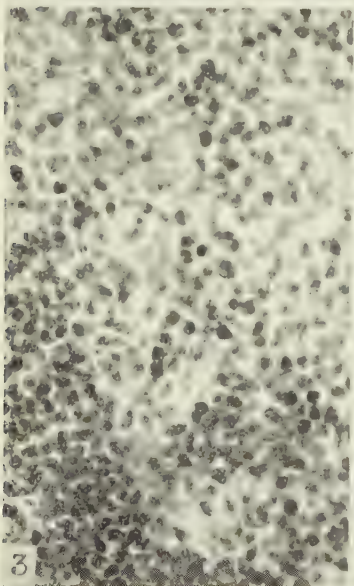
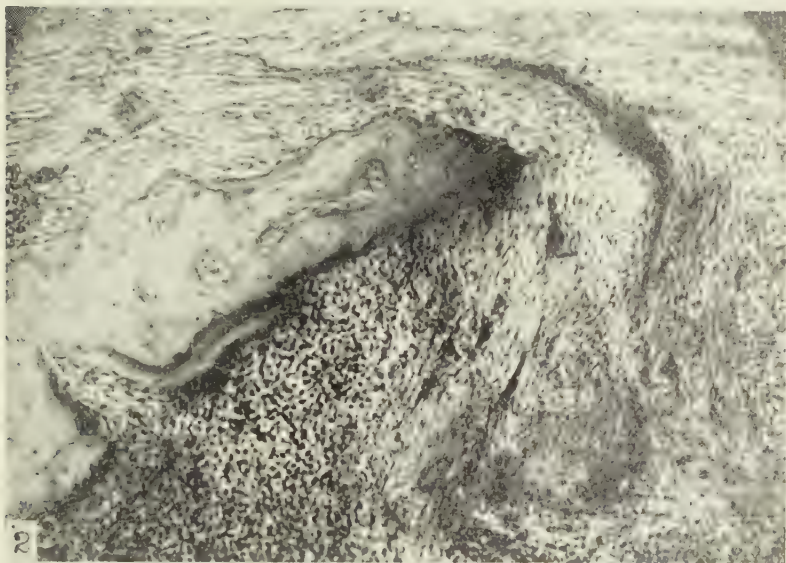
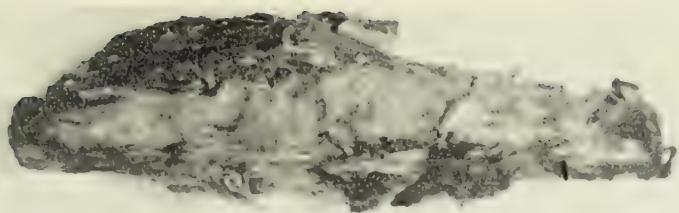
Het grondpatroon van histiocyttaire reticulumcellen bevat veel eosinophiele leucocyten, vooral onder op de foto.

Vergroting 300 $\times$.

Figuur 4. *Afbraak en aanmaak van beenweefsel.*

Het granulatieweefsel dringt van links, waar zich de haard bevindt, naar rechts. Aan de linker zijde worden de beenbalkjes door het granulatieweefsel afgebroken. Aan de rechter zijde liggen talrijke osteoblasten tegen de balkjes. Het beenmerg is tamelijk celarm.

Vergroting 115 $\times$.



Geval 6 (blz. 43). Multiple haarden in schouderblad, femur en schedel.

Figuur 1. *Röntgenfoto, femur met defect.*

Foto genomen 23-8-1944. Enkele dagen na de spontane fractuur is, terwijl het been in gips- en rekverband lag, tussen de trochanteren een grote opheldering te zien. De cortex is zeer dun en toont mediaan een fractuurlijn.

Figuur 2. *Röntgenfoto, femur met zich opvullend defect.*

Foto genomen op 8-3-1945. De corticalis is aanmerkelijk breder geworden en het defect heeft zich gedeeltelijk met beenweefsel gevuld.

Figuur 3. *Röntgenfoto, femur.*

Foto genomen op 24-10-1946. Van het oorspronkelijke defect zijn vrijwel geen resten overgebleven.

Figuur 4. *Röntgenfoto, slaapstreek.*

Foto genomen op 29-8-1944. Bij het röntgenonderzoek van de schedel wegens twee haarden in de schedelkap, werd in de slaapstreek toevallig deze haard gevonden. Deze, boven de orbita gelegen, opheldering had geen klachten veroorzaakt.

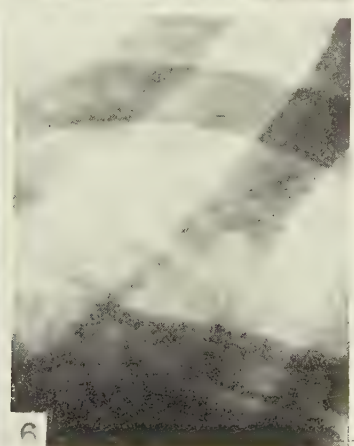
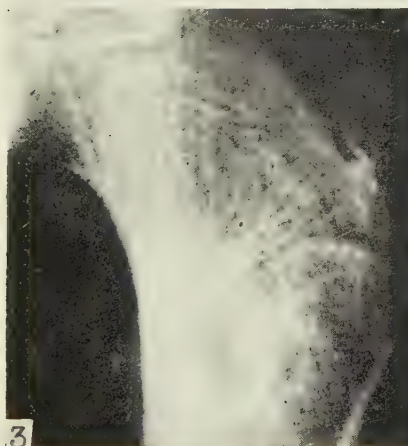
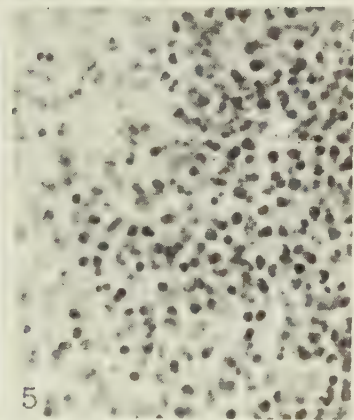
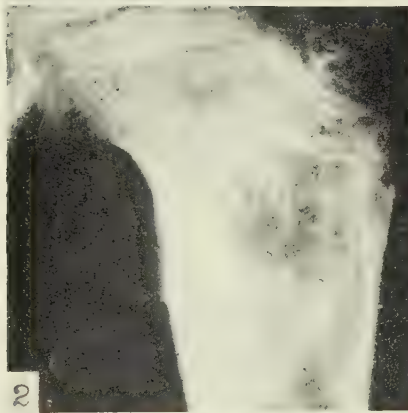
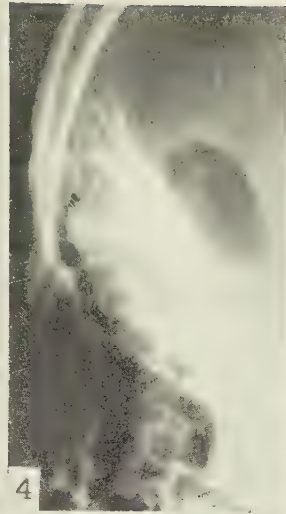
Figuur 5. *Reticulumcellen en eosinofielen.*

Dit weefsel werd verwijderd uit een haard in het acromion rechts. Te midden van de histiocyttaire reticulumcellen liggen talrijke eosinophiele leucocyten.

Geval 4 (blz. 40). Haard in rib.

Figuur 6. *Röntgenfoto, thorax.*

In de 6e rib links is juist boven het diafragma een opheldering te zien zonder verdichte randen. De rib is ter plaatse wat opgeblazen.



PLAAT D.

Geval 7 (blz. 46). Multiple skelethaarden o.a. in processus mastoideus. Van het daaruit verwijderde weefsel zijn de micro-foto's.

Figuur 1. *Reticulumcellen en eosinofielen.*

De kernen der histiocytaire reticulumcellen zijn duidelijk te zien. De vorm is van licht onregelmatig rond tot ingedeukt. De hoeveelheid chromatine is gering. Het protoplasma is zeer bleek. Tussen deze cellen liggen talrijke eosinophile leucocyten.

Vergroting 390 $\times$.

Figuur 2. *Macrophagen en necrosehaard.*

In de necrosehaard, onder op de foto, zijn nog duidelijke schimmen van cellen — waaronder eosinophile leucocyten — te zien. Op de grens van de necrosehaard liggen macrophagen stampvol partikeltjes. De kern is hierdoor bedekt. De omvang der macrophagen loopt uiteen. Het aan de necrosehaard grenzende weefsel is oedemateus (boven). De histiocytaire cellen hebben hun protoplasma afgerond.

Vergroting 390 $\times$.

Figuur 3. *Reuzencellen.*

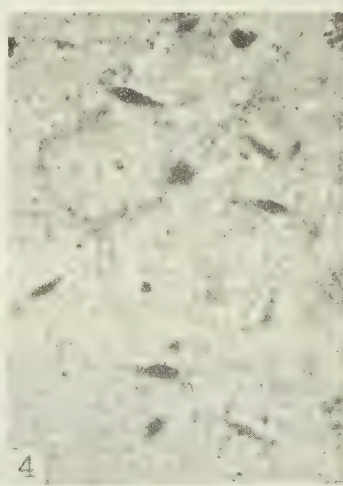
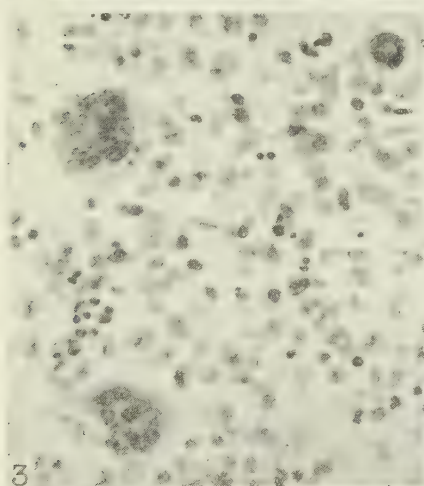
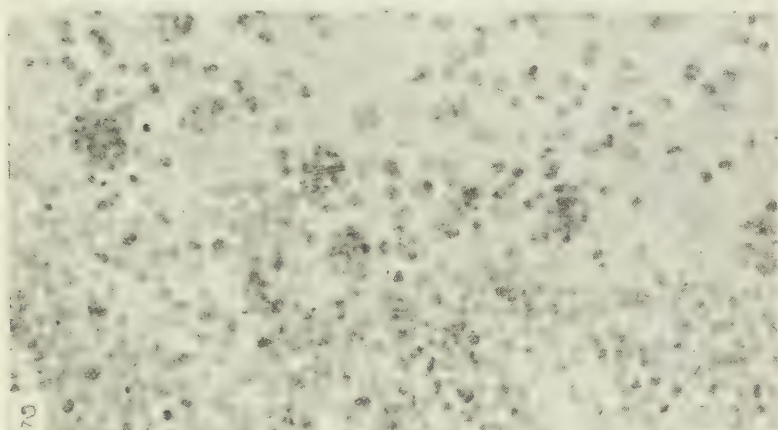
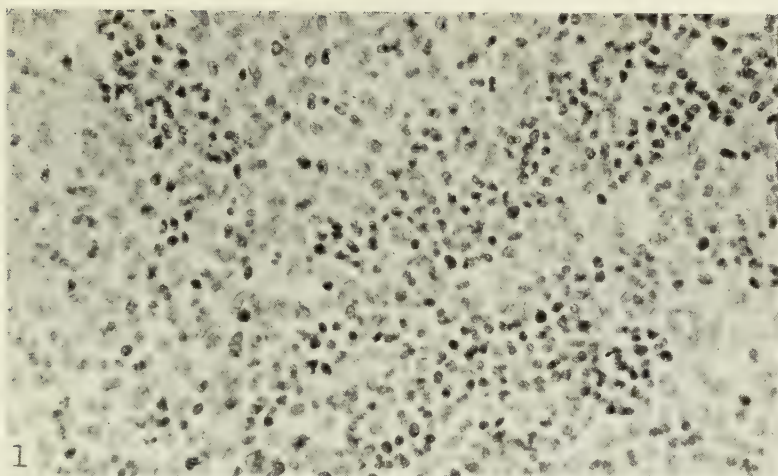
Eén der reuzencellen heeft bijna 30 kernen. Het protoplasma is vrij goed te zien; dat van de omringende histiocytaire reticulumcellen is bleker.

Vergroting 390 $\times$.

Figuur 4. *Kristallen van Charcot-Leyden.*

Kleuring carbol-fuchsine-vesuvine. De kristallen komen in het praeparaat duidelijk uit door hun paarse kleur tegen het slecht gekleurde, bleekbruine, necrotische weefsel.

Vergroting 600 $\times$.



Geval 9 (blz. 54). Solitaire haard in femur.

Figuur 1. *Röntgenfoto, femur met defect.*

Foto genomen 3-11-1936. De rand van het defect is plaatselijk, vooral aan de bovenkant, iets verdicht. Distaal is de opheldering zeer groot; hier werd bij de operatie enkele weken later een defect in de cortex gevonden.

Figuur 2. *Röntgenfoto, femur met defect, waarin tibiaspang.*

Foto genomen 26-11-1936. Ruim één week na de operatie, waarbij een spang van een tibia in de holte gebracht werd, blijkt, dat deze spang goed ligt. De opheldering lijkt iets groter dan op 3-11-1936.

Figuur 3. *Röntgenfoto, femur met zich uitbreidend defect.*

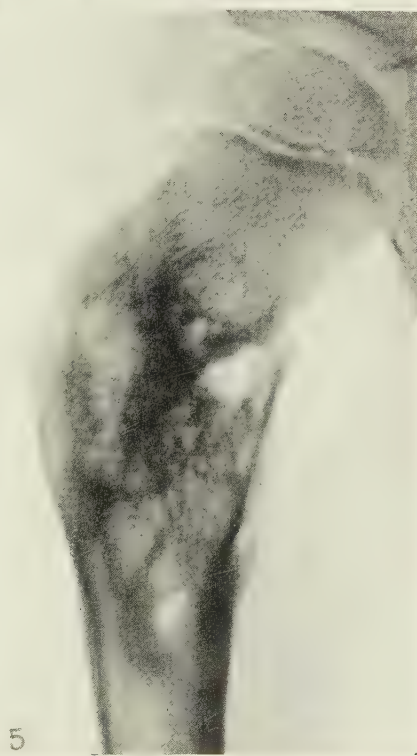
Foto genomen op 2-2-1937. De opheldering is vooral naar distaal groter geworden. De bovenbegrenzing van het defect toont beenverdichting. Het periost is verdikt. De tibiaspang is geresorbeerd.

Figuur 4. *Röntgenfoto, femur met zich nog steeds uitbreidend defect.*

Foto genomen op 22-7-1937. De opheldering is sterker geworden. Het defect heeft zich ook nog iets uitgebreid. De randen zijn echter verdicht. De verdikking van het periost is niet meer duidelijk. Clinisch geen afwijkingen.

Figuur 5. *Röntgenfoto, femur met zich opvullend defect.*

Foto genomen op 21-4-1938. Het defect is grotendeels opgevuld. In de cortex, mediaan ter hoogte van de trochanter major, lijkt het of er een fractuurlijntje is. Clinisch geen afwijkingen.



PLAAT F.

Geval 10 (blz. 67). Eosinophiel granuloom van de huid.

Figuur 1. *Granuloomhaard onder epidermis.*

Vlak onder het epitheel van de huid bevindt zich een celrijke haard, welke tot ver in het corium reikt. De papillen zijn verdwenen. Rechts, even onder het epitheel, ligt een reuzencel. Intra-epidermaal bevinden zich groepen segmentkernige neutrophiele leucocyten (de donkere plekken).

Vergroting 63 $\times$.

Figuur 2. *Reticulumcellen en eosinophielen.*

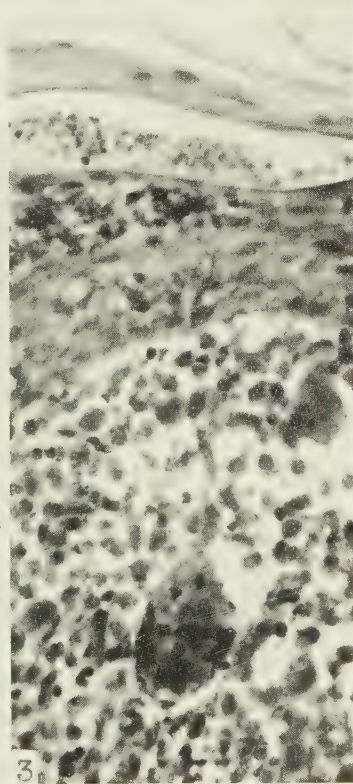
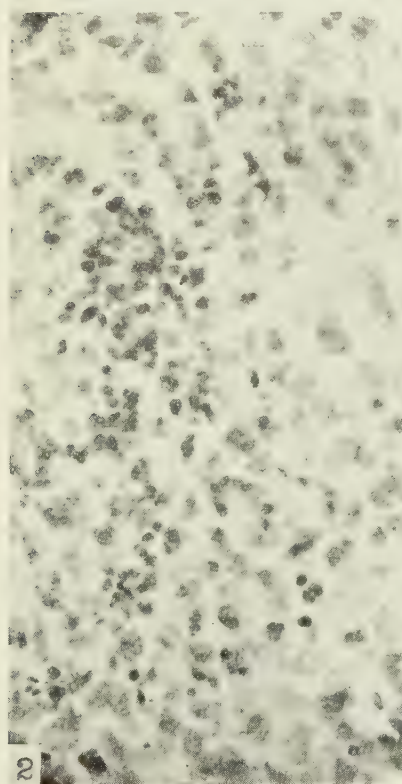
De bleke kernen der histiocytaire reticulumcellen met hun ovale of iets gedeukte vorm zijn goed te zien. Het protoplasma is zeer bleek. Er zijn verscheidene eosinophiele leucocyten.

Vergroting 565 $\times$.

Figuur 3. *Reuzencellen. Intra-epitheliaal abces.*

Onder op de foto is een grote, rechts in het midden een kleinere reuzencel te zien. De omgevende cellen zijn histiocytaire reticulumcellen. In het epitheel ligt een niet zeer dichte ophoping van segmentkernige neutrophiele leucocyten. Hierboven, vlak onder de hoornlaag, bevindt zich in het epitheel een spleetvormige holte met vocht, erythrocyten en enkele segmentkernige neutrophiele leucocyten.

Vergroting 400 $\times$.



PLAAT G.

Geval 11 (blz. 98). Eosinophiel granuloom met schuimcellen, in processus mastoideus.

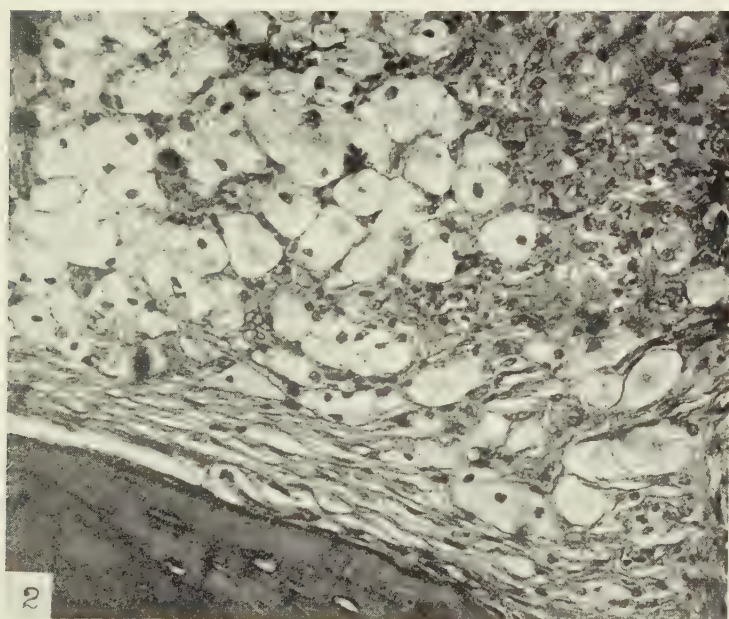
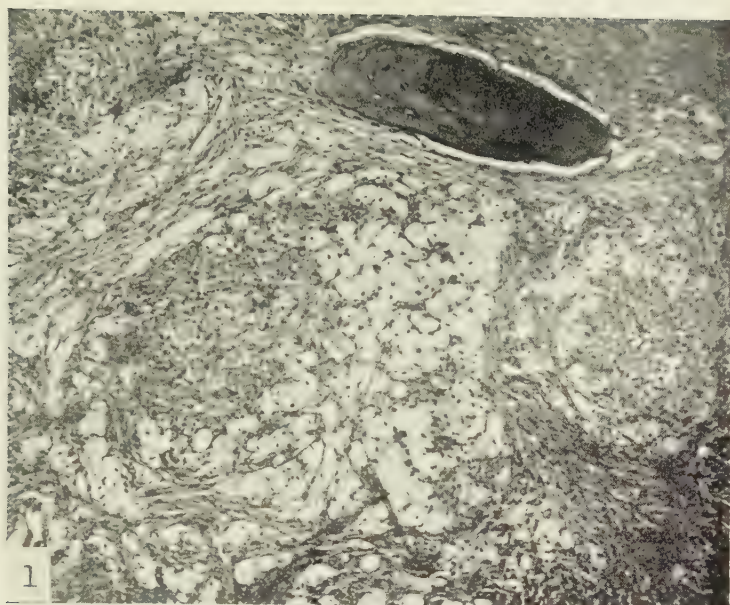
Figuur 1. *Lipoidhoudend granulatiweefsel.*

Vooraf in het midden van de foto liggen talrijke schuimcellen. Links van het centrum bevindt zich granulatiweefsel zonder lipoiden. Bindweefselbundels doorkruisen het granuloomweefsel. Elders toonde deze haard het gewone beeld van eosinophiel granuloom.

Vergroting 115 $\times$.

Figuur 2. *Schuimcellen.*

De schuimcellen zijn duidelijk te herkennen door hun kenmerkend protoplasma en de vaak iets excentrische, kleine, donkere kern. Rechts boven ligt weefsel van histiocytair reticulumcellen zonder lipoiden, welke echter neiging tonen om in schuimcellen over te gaan. Rechts onder liggen schuimcellen omgeven door enig bindweefsel.



PLAAT H.

Geval 14 (blz. 110). Eosinophiel granuloom of lipoid granulomatose.

Figuur 1. *Lymphklier met eosinophiel granuloom en fibrose.*

Het bindweefsel boven is scherp begrensd ten opzichte van een der overgebleven celrijke gedeelten. In dit celrijke gedeelte bevindt zich links een reactiecentrum; het overige bestaat uit eosinophiel granuloom met rechts een groepje reuzencellen.

Vergroting 115 $\times$.

Figuur 2. *Lymphklier met eosinophiel granuloom.*

Te midden van histiocyttaire reticulumcellen liggen eosinophiele leucocyten. Sommige reticulumcellen tonen neiging om in schuimcellen over te gaan.

Vergroting 300 $\times$.

Figuur 3. *Reuzencellen.*

De grootte der reuzencellen is verschillend, evenals het aantal kernen. Het protoplasma hangt met uitlopers samen met dat van de omgevende cellen. Detail van fig. 1.

Vergroting 300 $\times$.

Figuur 4. *Longweefsel met fibrose.*

Het weefsel is zeer weinig luchthoudend. De kleine, donkere vlekjes zijn grotendeels verwijde bronchioli respiratorii.

2/3 van de ware grootte.

Figuur 5. *Leverweefsel met cirrhose.*

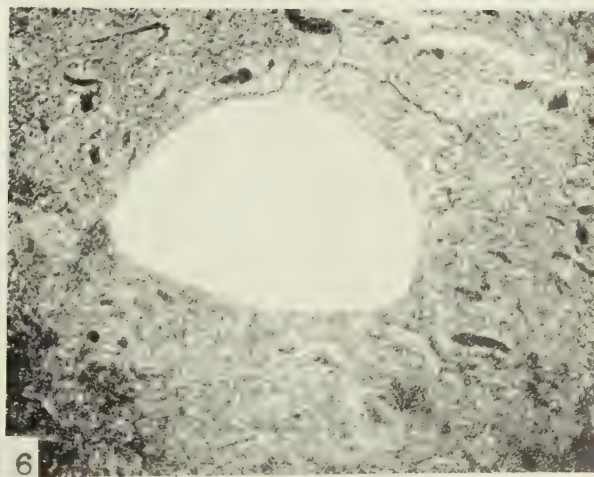
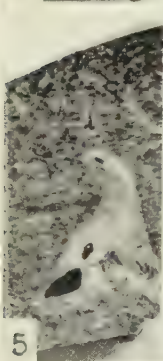
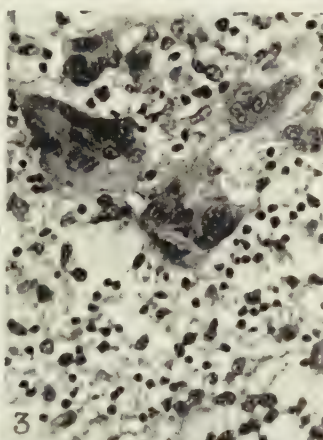
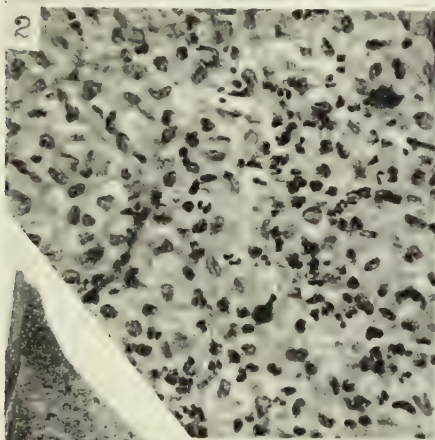
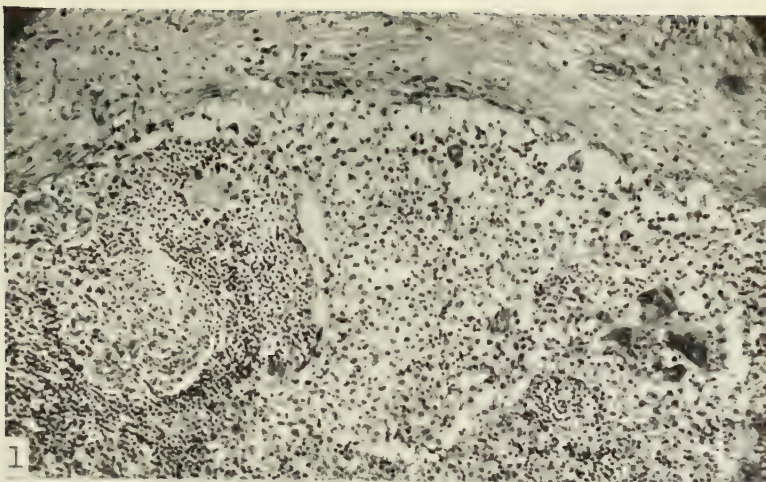
De bindweefselvermeerdering is opvallend. De donkere haardjes in het grote bindweefselschot zijn propfen ingedikte gal.

2/3 van de ware grootte.

Figuur 6. *Verwijde bronchiolus respiratorius in massief longweefsel.*

De verwijde bronchiolus is omgeven door longweefsel, dat niet meer luchthoudend is door ontwikkeling van granulatieweefsel in septa en alveolen. Rechts boven ligt in het lumen van de bronchiolus een groep schuimcellen.

Vergroting 115 $\times$.



PLAAT J.

Geval 14. (vervolg van plaat H).

Figuur 1. *Schuimcellen in bronchiolus respiratorius.*

Het slijmvlies is deels bedekt met kenmerkende schuimcellen, welke ook onder het slijmvliesepitheel liggen. Detail van plaat H, fig. 6.

Vergroting 400 $\times$.

Figuur 2. *Schuimcellen.*

Enkele grote meerkernige schuimcellen liggen dicht opeen in het granulatieweefsel, dat het sterk verbrede interstitium van de longen opvult.

Vergroting 400 $\times$.

Figuur 3. *Granulatieweefsel doorbreekt een venewand (milt).*

De wand van een miltvene is rechts onderbroken door granulatieweefsel, dat deels het lumen opvult.

Vergroting 63 $\times$.

Figuur 4. *Granulatieweefsel in vene (milt).*

Links onder dringt granulatieweefsel door de venewand, waarvan nog juist een stukje te zien is. Rechts boven is de venewand gaaf. In het lumen liggen histiocyttaire reticulumcellen. Detail van fig. 3.

Vergroting 400 $\times$.

